

Universitätsklinik Balgrist, Zürich

Klinik für Orthopädie

Direktor: Prof. Dr. med. Christian Gerber

Betreuung der Masterarbeit: Dr. med. univ. Florian Grubhofer

Leitung der Masterarbeit: Dr. med. Stephan Wirth

Projektantrag

Erstellen des Ethikantrages für eine randomisierte, kontrollierte und prospektive Studie ("Sensor Controlled Compliance Evaluation of Compressive Elastic Stockings Treatment in Patients After Elective Foot and Ankle Surgery")

MASTERARBEIT

zur Erlangung des akademischen Grades

Master of Medicine (M Med)

der Medizinischen Fakultät der Universität Zürich

vorgelegt von

Daniel Miller (09-211-574)

2017

Inhaltsverzeichnis

1. Zusammenfassung	4
2. Einleitung.....	5
2.1. Studie	5
2.2. Stand der Forschung	5
3. Material und Methoden	7
3.1. Setting und Design	7
3.2. Medizinprodukt und Indikation	7
3.2.1. Kompressionsstrümpfe	7
3.2.2. Tragesensor	7
3.3. Patienten	8
3.3.1. Prüfpopulation	8
3.3.2. Einschlusskriterien	8
3.3.3. Ausschlusskriterien	8
3.4. Definitionen	9
3.4.1. eCRF / REDCap	9
3.5. Vorgehen	11
3.5.1. Patientenrekrutierung	11
3.5.2. Ablauf	11
3.5.3. Visitenplan	15
3.6. Sicherheit	16
3.6.1. Datenmanagement / REDCap	16
3.6.2. Randomisierung	16
3.7. Statistik	17
3.8. Ethik und Bewilligungsverfahren	17
3.9. Kategorisierung der Studie	18
4. Resultate	19
4.1. Patienteninformation	19

4.2. Outcome	24
4.2.1. Primäres Outcome	24
4.2.2. Sekundäres Outcome	26
4.3. Erwartete Resultate	30
5. Eigenanteil	31
6. Literaturverzeichnis	32
7. Abbildungsverzeichnis	34
8. Studienprotokoll.....	35
9. Lebenslauf	80
10. Erklärung	81

für meine Eltern

1. Zusammenfassung

Einleitung

In vorliegender Masterarbeit wird der Prozess des Erstellens und Einreichens eines Ethikantrages für eine randomisierte, kontrollierte und prospektive Studie begleitet. Neben Ausführungen zur Studie und ihrem Design werden die Notwendigkeiten beim Erstellen eines Ethikantrages erörtert. Die geplante Studie dient dem Erfassen der subjektiven und objektiven Kompressionsstrumpfragezeit, sowie der Evaluation der Patientenzufriedenheit, der Compliance und des Effekts der Kompressionsstrumpftherapie bei Patienten nach elektiver Fuss- und Sprunggelenksoperation.

Methoden

Für die Studie sind 164 Studienteilnehmer vorgesehen, welche in Gruppen mit Kompressionsstrumpftherapie und eine Kontrollgruppe ohne Kompressionsstrümpfe eingeteilt werden. Die Kompressionsstrümpfe der Klasse II werden am 14. postoperativen Tag für den operierten Fuss angepasst, und sollen ab dann für mindestens zehn Stunden täglich und bis zur postoperativen 6 Wochenkontrolle getragen werden. Ein im Strumpfbund implantierter Wärmesensor soll das Trageverhalten objektiv erfassen. Die Auswertung des Sensors erfolgt nach der 6 Wochen Kontrolle. Über die Implantation des Sensors werden die Patienten erst nach abgeschlossener Kompressionsstrumpfbehandlung informiert, erst dann werden sie gefragt, ob die sensorisch ermittelten Tragezeiten für Studienzwecke weiterverwendet werden dürfen.

Outcome

Der primäre Endpunkt ist der American Orthopaedic Foot and Ankle Society Score (**AOFAS**), welcher in diversen Untergruppen den Schmerz und die Funktion des Fusses evaluiert. Die sekundären Endpunkte bestehen aus subjektiver und objektiver Tragezeit, Schwellung, Schmerzmitteleinnahme, Lebensqualität, Komplikationen und Arbeitsfähigkeit. Bei den regulären 2, 6 und 12 Wochen Kontrollen sollen der primäre und die sekundären Endpunkte festgehalten werden. Nach den 12 Wochen Kontrollen werden die primären und sekundären Endpunkte erstmalig und nach der Jahreskontrolle zum zweiten Mal ausgewertet werden.

Keywords: Ethikantrag – Kompressionsstrumpftherapie –

Sensor kontrollierte Compliance – Fussfunktion

2. Einleitung

2.1. Studie

Nach orthopädischen Operationen am Fuss und Sprunggelenk entstehen postoperativ häufig Schwellungen, welche Schmerzen und Einschränkung verursachen können. Sultan et al. konnte bereits an verunfallten Patienten mit Sprunggelenksfrakturen zeigen, dass das Tragen von Kompressionsstrümpfen zu einer verminderten Schwellung, zu einer erhöhten Funktionsfähigkeit im Sprunggelenk und zu einer erhöhten Patientenzufriedenheit führte¹. Durch unsere Studie soll gezeigt werden, dass die Beobachtung von Sultan et al. auch für Patienten nach Operationen am Vor-, Mittel-, und Rückfuss gelten. Wir erwarten für diese Patientenpopulation ebenfalls eine Verbesserung des Outcomes.

Zudem soll in dieser Studie erstmalig das Trageverhalten bei Kompressionsstrumpftherapie mittels Tragesensor objektiv festgehalten werden, um damit eine objektive Aussage über die Compliance und das natürliche Trageverhalten bei Kompressionsstrumpftherapie treffen zu können.

2.2. Stand der Forschung

Durch die chirurgische Intervention kommt es zur Ausschüttung von Entzündungsmediatoren im Operationsgebiet, was Schwellung und Schmerzen zur Folge hat. Durch die Schwellung ist der venöse Rückfluss kompromittiert, was wiederum zur Folge hat, dass das Ödem und somit die Entzündungsmediatoren im extrazellulären Raum vermindert über die venösen und lymphatischen Gefässe (Niederdrucksystem) abtransportiert werden können, und dadurch zu vermehrten Fusschmerzen und verschlechterter Fussfunktion führt. Durch die Kompressionsstrumpftherapie soll das postoperative Ödem, welches erfahrungsgemäss mehrere Wochen bis Monate nach einer Fussoperation bestehen kann, reduziert werden und damit eine verbesserte Funktion, verminderte Schmerzen und eine höhere Patientenzufriedenheit bezwecken.

Die Effekte der Kompressionstherapie können nach Ramelet in folgende Kategorien eingeteilt werden:²

- venös: Verjüngung der Venen, Wiederherstellung der Klappenfunktion, partieller Rückgang der parietalen degenerativen Veränderungen, Reduktion des oberflächlichen und tiefen venösen Reflux, Verminderter Venendruck, Beschleunigter venöser Fluss, Verbesserung der venösen Pumpleistung, Verkleinerung des venösen Pools, Zentralisierung des Blutes.
- arteriell: In einem ersten Schritt Verminderung der arteriellen Hautperfusion, anschliessend paradoxe Verbesserung des arteriellen Flusses aufgrund der Ödemreduktion.
- lymphatisch: Verbesserung der lymphatischen Funktion und Drainage.
- mikrozirkulatorisch: Verminderung des Ödems, Beschleunigung des kapillären Blutflusses, Verminderung von Entzündungsmediatoren.
- geweblich: Anstieg des Drucks im Gewebe, Ödemresorption, Verminderung der geweblichen Proteinkonzentration, Erweichung vom Lipodermatosklerose.
- hämatologisch: Verbesserte Fibrinolyse.

In der Orthopädie wurde der positive Effekt der postoperativen Kompressionsstrumpftherapie bereits im Vorfeld beschrieben¹, jedoch wurde bei dieser Studie keine Analyse des Trageverhaltens durchgeführt. Die Untersucher hatten bei dieser Studie das Trageverhalten lediglich mittels Fragebogen festgehalten. Aus diesem Grund wird bei dieser Studie erstmalig das Trageverhalten mit einem Tragesensor, der in den Strumpfbund eingenäht wird, monitorisiert. Die Patienten werden über die Implantation der Sensoren erst nach Ablauf der vereinbarten Tragedauer informiert, um das natürliche Trageverhalten nicht zu beeinflussen.

Derartige temperatur-registrierende Sensoren wurden bereits bei der Analyse des Trageverhaltens von Korsetten bei Skoliose-Patienten mehrfach eingesetzt³⁻⁶ und konnten hilfreiche Aufschlüsse über das Trageverhalten liefern.

Eine Darstellung des tatsächlichen Kompressionsstrumpf-Trageverhaltens könnte auch anderen Fachbereichen, wie zum Beispiel der Angiologie, aufschlussreiche Informationen liefern, da zahlreiche Kompressionsstrumpf-Studien den Nutzen der Kompressionsstrumpftherapie zur Vermeidung von tiefen Beinvenenthrombosen oder dem Post-thrombotischen Syndrom hinterfragen, obwohl das Trageverhalten in den bisherigen Studien nur mittels Fragebögen evaluiert wurde⁷. Eine sensorisch gemessene Trageanalyse der Kompressionsstrumpftherapie wurde bislang noch nie durchgeführt⁷⁻⁹.

3. Material und Methoden

3.1. Setting und Design

Diese monozentrische Studie untersucht alle Patienten, die ab dem 01. August 2015 in der Universitätsklinik Balgrist am Fuss oder Sprunggelenk operiert wurden, und den Kriterien der Prüfpopulation entsprechen.

Um die Wirksamkeit der Kompressionsstrumpftherapie nach Fussoperationen zu beweisen und dementsprechend auch therapeutische Konsequenzen aus einer wissenschaftlichen Untersuchung ziehen zu können, wurde eine prospektive, randomisierte und sensorkontrollierte Kohortenstudie gewählt.

3.2. Medizinprodukt und Indikation

3.2.1. Kompressionsstrümpfe

Es handelt sich um Kompressionsstrümpfe der Klasse II der Firma Medi GmbH & Co KG mit dem Handelsnamen Mediven®Comfort, welche laut Hersteller bei folgenden Indikationen eingesetzt werden können:

- Postoperativem Ödem
- Venöse Insuffizienz I-II
- Thromboembolieprophylaxe bei mobilen Patienten
- Primäre und sekundäre Varikosis mit leichter oder mittelschwerer Ödemneigung

Bei dieser Studie werden Kompressionsstrümpfe mit offener Spitze für die Patienten mit Vorfussoperationen verwendet und geschlossene für Patienten, welche Mittel- oder Rückfussoperationen haben.

3.2.2. Tragesensor

Der wasserdichte und 9x13x4.5mm grosse Tragesensor mit dem Handelsnamen Orthotimer® misst Temperaturen mit einer Genauigkeit von 0.1°C. Der Sensor wird in den Bund der Kompressionsstrümpfe eingenäht. Durch das Tragen der Strümpfe wird die Körpertemperatur durch den Sensor registriert und zeitlich festgehalten. Somit kann die Tragezeit ermittelt werden.

3.3. Patienten

3.3.1. Prüfpopulation

Es werden alle Patienten, die am Fuss oder Sprunggelenk operiert werden für die Studie eingeladen. Eingeschlossen werden alle Patienten, die die Ein- und Ausschlusskriterien erfüllen und das Studieneinwilligungsformular nach Aufklärung und einer Bedenkzeit von mindestens 14 Tagen unterschrieben haben.

3.3.2. Einschlusskriterien

- Vorliegende Verletzung, degenerative Pathologie oder Fehlstellungen des Vor-, Mittel-, und Rückfusses
- unterzeichnete Einwilligungserklärung
- männliche und weibliche Patienten im Alter von 18 bis 90 Jahren
- schriftliche Einwilligung des Versuchsteilnehmers nach erfolgter Aufklärung

3.3.3. Ausschlusskriterien

Versuchsspezifische Ausschlusskriterien:

- Periphere arterielle Verschlusskrankheit II- III oder IV
- Diabetes mellitus
- Fehlende Fusspulse
- Tumorerkrankung
- Revisionseingriff
- Rechtsherzinsuffizienz
- Lungenödem
- Offene/chronische Hautläsionen
- Geplante Anlage eines Fixateur Externe, geschlossener Gips am operierten Fuss oder Kirschner Draht-Implantation

Allgemeine Ausschlusskriterien

- Systemisch entzündliche Erkrankungen
- Tumorerkrankungen

- Kontraindikationen für die Klasse des Medizinprodukts oder der Intervention, welche geprüft wird, z.B. bekannte Überempfindlichkeit oder Allergie gegenüber der Medizinprodukt-Klasse oder das Medizinprodukt
- Medikamente oder Interventionen, die während der Studie oder während bestimmter Studienphasen oder vor Anwendung des Medizinproduktes oder der Intervention nicht erlaubt sind
- Schwangere oder stillende Frauen
- Absicht im Laufe des Versuchs, schwanger zu werden
- Andere, klinisch signifikante Begleiterkrankungen z.B. Niereninsuffizienz, hepatische Dysfunktion, kardiovaskuläre Erkrankung mit eingeschränktem Allgemeinzustand.
- Bekannte oder vermutete Nichteinhaltung des Prüfplans
- Drogen- oder Alkoholmissbrauch
- Personen ohne fixen Wohnsitz
- Patienten die Äusserungen zeigen oder symbolisieren, die den Unwillen gegenüber der Studienteilnahme andeuten
- Unfähigkeit der Patientin/des Patienten den Versuchsverfahren zu folgen, z.B. wegen Sprachproblemen, psychischen Erkrankungen, Demenz etc.,
- Teilnahme an einem anderen klinischen Versuch innerhalb der letzten 30 Tagen vor Einschluss und während des klinischen Versuchs
- Vorgängige Teilnahme am klinischen Versuch
- Einschluss von Prüfperson, ihrer/seiner Familienangehörigen, Angestellten oder anderen abhängigen Personen

3.4. Definitionen

3.4.1. eCRF / REDCap

Für jeden Versuchsteilnehmer führen die Prüfpersonen eine eCRF (electronic Case Report Form), in welcher alle versuchsrelevanten Daten eines Teilnehmers eingetragen werden (elektronischer Prüfbogen). Alle Versuchsteilnehmer, die in die Studie eingeschlossen werden, sowie nicht für den klinischen Versuch geeignete Personen oder für den klinischen Versuch geeignete aber nicht aufgenommene Personen, werden in einem Screening Log dokumentiert. Die Prüfperson vermerkt die Teilnahme einer Person auf einem speziellen Enrollment Log (Patientenidentifizierungsliste).

Für das Daten- und Query-Management, Monitoring, Berichte und die Codierung wird eine Internet-basierte, sichere Datenbank REDcap® verwendet (siehe auch 3.6.1.), die die Richtlinien der Guten Klinischen Praxis erfüllt und von der Universitätsklinik Balgrist Zürich zur Verfügung gestellt wird¹⁰. Alle im Rahmen des klinischen Versuchs erhobenen Daten werden von den Prüfpersonen in diese Datenbank eingetragen. Korrekturen im eCRF können nur von autorisierten Personen vorgenommen werden und werden in Datenlogs so erfasst, dass die alten Eintragungen weiterhin abgerufen werden können. Alle Daten und Korrekturen werden mit Datum, Uhrzeit und der eintragenden Person automatisch protokolliert. Die digitale Speicherung der Daten ermöglicht effizientes Arbeiten, beispielsweise durch leichtes Exportieren und Importieren von Daten, durch einfache Visualisierung der Daten oder durch die eingebaute Anonymisierungsfunktion, auf der die Randomisierung dieser Studie basiert (siehe 3.6.2).

ECRFs werden auf dem aktuellen Stand gehalten, um den Stand eines Teilnehmers in jeder Studienphase widerzuspiegeln. Der Name des Versuchsteilnehmers ist im eCRF nicht ersichtlich. Es wird eine angemessene Codierung (z.B. Teilnehmer-Nummer) benutzt. Die dokumentierte Krankengeschichte und schriftliche Erklärungen zum Status der teilnehmenden Person während des klinischen Versuchs werden zusammen mit dem eCRF der betreffenden teilnehmenden Person aufbewahrt.

Die Prüfpersonen gewährleisten eine vollständige und korrekte Dokumentation der Teilnehmerdaten im eCRF. Alle Daten, die in den eCRF eingetragen werden, müssen auch in der Patientenakte zu finden sein, entweder als Ausdrucke oder als Notizen der Prüfperson oder von einer anderen, von der Prüfperson delegierten Person.

Alle essentiellen Dokumente des klinischen Versuchs müssen für die Dauer von mindestens 10 Jahren nach Ende, oder Abbruch des klinischen Versuchs aufbewahrt werden.

Die Krankenakten und andere Originaldaten müssen über den längst möglichen Zeitraum, den die Universitätsklinik Balgrist gestattet, aufbewahrt werden.

3.5. Vorgehen

3.5.1. Patientenrekrutierung

Rekrutierung erfolgt durch das Studienteam und die behandelnden Ärzte des Fuss-Teams der Universitätsklinik Balgrist. Im Rahmen der elektiven oder notfallmässigen Sprechstunde werden alle Patienten, die den Ein- und Ausschlusskriterien entsprechen eingeladen, und es wird die studienspezifische Teilnehmerinformation ausgehändigt. Im Rahmen der Voruntersuchung ist eine Abmessung der Fuss- und Unterschenkelumfänge notwendig. Die Rekrutierung ist beendet, sobald 41 Patienten in jedem Studienarm (Vor- Mittelfuss und Rückfussgruppe) rekrutiert wurden. Insgesamt werden dementsprechend 164 Patienten für die Studie rekrutiert.

3.5.2. Ablauf

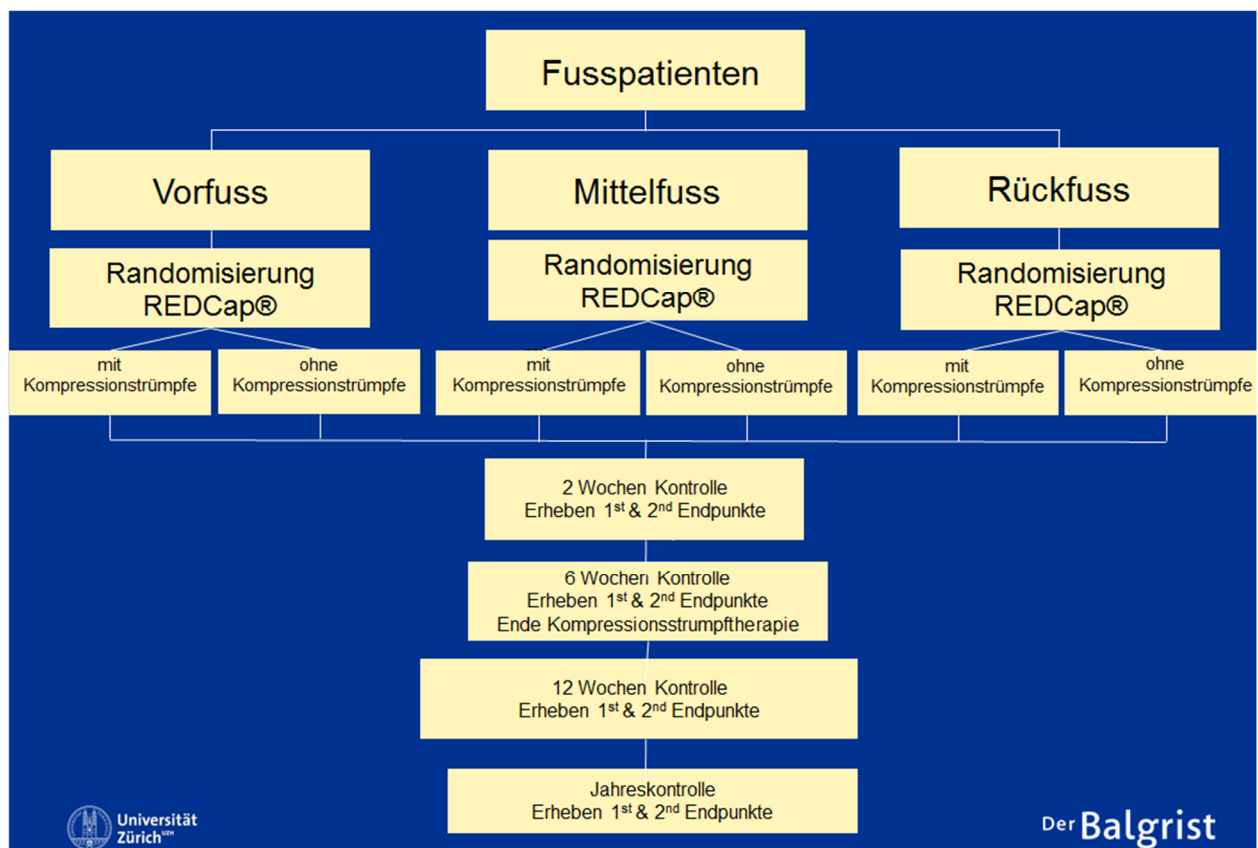


Abb. 1: Ablaufplan der Studie

Voruntersuchung:

Im Rahmen der regulären operativen Voruntersuchung welche etwa 7 Tage vor der Operation stattfindet, werden vom Studienteam erneut die Ein- und Ausschlusskriterien geprüft. Bei der körperlichen Untersuchung werden explizit die Fusspulse geprüft, auch wenn der Patient eine periphere arterielle Verschlusskrankheit verneint hatte. Im Falle von pathologischen Befunden wird der Patient ausgeschlossen und zudem die weitere angiologische Abklärung in die Wege geleitet.

Sollte der Patient qualifizieren, wird die schriftliche Einwilligung vom Patienten eingeholt. Es folgt dann die elektronische Randomisierung mittels REDCap System durch das Studienteam. Die Teilnahme der Studie wird in der elektronischen Krankenakte im Computersystem vermerkt, damit dies für das behandelnde Personal ersichtlich ist. Eine Ablehnung von Seiten des Patienten zur Teilnahme kann jederzeit ausgesprochen werden.

Anästhesie:

Die Anästhesie wird in beiden Gruppen standardmässig durchgeführt: Es wird eine Leitungsanästhesie mittels Installation eines Poplitealkatheters angelegt. Bei Sensibilitätspersistenz wird zusätzlich eine Intubationsnarkose oder eine Larynxmaskennarkose durchgeführt. Bei Ablehnung des Patienten für eine alleinige Katheter Narkose wird zusätzlich eine Spinalanästhesie oder eine Vollnarkose (Larynxmaske, Intubationsnarkose) durchgeführt.

Operation:

Die Studienpatienten treten standardmässig am Operationstag in der Klinik ein. Sollten Fragen bezüglich der Studie bestehen werden diese geklärt. Immer noch besteht zu jedem Zeitpunkt ein Rücktrittsrecht.

Beschreibung der Operation: Alle Patienten erhalten mindestens 30min präoperativ eine prophylaktische intravenöse Antibiotika Gabe (1.5g Zinacef). Vor dem Hautschnitt wird das zu operierende Bein mit einer Esmarch-Binde bis auf Kniehöhe eine Blutleere angelegt und eine Blutsperre mit 280mmHg angelegt.

Nach dem die orthopädische Intervention beendet ist, wird die Blutsperre geöffnet und Blutungen werden mit dem Elektrokauterisator gestillt.

Die subkutane Naht wird mit Maxon 4-0 und die Hautnaht mit Prolene 3-0 standardmässig durchgeführt. Die Haut wird dann mit Ringer Lactat Lösung gereinigt und die Wunde desinfiziert. Es wird ein steriler Wundverband angelegt. Je nach Operation wird der operierte Fuss in einem Therapieschuh, in einer Unterschenkelschiene oder in einem gespaltenen Unterschenkelgips angelegt. Nach Transfer in das Patientenbett wird das operierte Bein in einer Schaumstoffschiene hochgelagert.

Im Rahmen der obligatorischen postoperativen Nachsorge werden die Durchblutung, die Sensibilität und die Motorik stündlich durch das Pflegepersonal und bei der obligatorischen postoperativen Visite durch das Studienteam kontrolliert und festgehalten.

Im Rahmen der Austrittskontrolle wird die Wunde, der Schmerzzustand, Motorik, Sensibilität und die Durchblutung kontrolliert. Die Sensibilität und die Motorik kann während der Wirkung des Poplitealkatheters nicht beurteilt werden. Die Poplitealkatheter werden standardmässig zur Schmerzbehandlung für 24 bis 48 Stunden belassen. Die Patienten erhalten die standardmässige Schmerztherapie nach WHO Schmerzbehandlungsschema.

Der erste Verbandswechsel wird 24-48 Stunden postoperativ durchgeführt. Bei ambulanten Patienten erfolgt der erste Verbandswechsel beim Hausarzt.

Postoperative Kontrolle (2 Wochen):

Im Rahmen der obligatorischen Fadenentfernung werden der primäre und die sekundären Endpunkte erhoben. Bei reizfreien und geschlossenen Wundverhältnissen wird anhand der gemessenen Fuss- und Unterschenkel-Umfänge der passend konfektionierte Kompressionsstrumpf erstmalig dem Patienten angepasst. Zuvor wird in jeden Bund des Kompressionsstrumpfes ein einheitlicher und anonymisierter Tragesensor durch das Prüfteam eingenäht. Insgesamt erhalten die Studienteilnehmer 1 Paar Kompressionsstrümpfe. Der Patient wird erneut darüber instruiert, dass die empfohlene Tragezeit 10 Stunden pro Tag beträgt. Der Kompressionsstrumpf soll für 4 Wochen, bis zur 6 Wochen Kontrolle getragen werden. Der Kompressionsstrumpf muss am operierten Bein getragen werden, am nicht operierten Bein muss kein Strumpf getragen werden. Falls der Kompressionsstrumpf in der Reinigung ist und nicht verfügbar ist, muss der zweite Strumpf, in dem ebenfalls ein Sensor implantiert ist, getragen werden. Der Studienpatient wird erneut informiert, dass im Falle von

Schmerzen oder sonstigen unerwarteten Wirkungen der Kompressionsstrumpf unverzüglich abgelegt werden soll und unmittelbar Kontakt mit dem Prüfteam aufgenommen werden soll.

Postoperative Kontrolle (6 Wochen):

Im Rahmen der obligatorischen postoperativen Kontrolle der 6. Woche werden die primären und sekundären Endpunkte gemäss eCRF erhoben. Der Patient wird über die Wärmesensoren Implantation aufgeklärt und gefragt, ob die sensorisch ermittelten Tragezeiten für Studienzwecke weiterverwendet werden dürfen. Nun wird die Patienteninformation ausgehändigt. Die Einwilligung zur Weiterverwendung der sensorisch ermittelten Tragezeiten erfolgt mit einem separaten Patienten Einwilligungsformular. Falls der Patient nicht für die Weiterverwendung der sensorisch ermittelten Tragezeiten einwilligt, werden die Tragezeiten vom Sensor gelöscht.

Die Sensoren werden aus den Kompressionsstrümpfen explantiert. Die Sensoren werden anhand der erwähnten Software ausgewertet. Die Patienten können nach Explantation des Chips die Kompressionsstrümpfe behalten. Die Strumpf-Tragevereinbarung ist ab diesem Zeitpunkt abgeschlossen.

Postoperative Kontrolle (12 Wochen):

Im Rahmen der obligatorischen postoperativen 12 Wochen Kontrolle werden wiederum die Endpunkte gemäss eCRF erhoben.

Postoperative Kontrolle (1 Jahr):

Im Rahmen der obligatorischen Jahreskontrolle werden die Endpunkte gemäss eCRF erhoben. (Die subjektive und objektive Kompressionsstrumpf - Tragedauer wird nicht mehr erhoben.)

Datenauswertung:

Die erhobenen Endpunkte werden sowohl nach 12 Wochen und nach 1 Jahr ausgewertet werden. Es wird die Tragezeit und Schwellung in Bezug zur Fussfunktion analysiert werden.

3.5.3. Visitenplan

Prüfplanperiode	Screening		Behandlungsperiode				Nachbeobachtung
Visite	1	2	3	4	5	6	7
Zeitpunkt (w=Wochen)	-6 w	-1w	0	2w	6w	12w	1 Jahr
Ein- /Ausschlusskriterien	x	x					
Teilnehmerinformation	x	x					
Studieneinwilligung		x					
Demographische Daten	x	x					
Anamnese/ Begleiterkrankungen	x	x	x	x	x	x	x
Randomisierung			x				
Einbau des Sensors			x				
Ausbau und Auswertung des Sensors; Patienteneinwilligung Sensor					x		
Fussoperation			x				
Ausgabe des Medizinproduktes				x			
Erheben der Score's		x		x	x	x	x
Primäre Variablen		x		x	x	x	x
Sekundäre Variablen		x		x	x	x	x
Begleitmedikation		x	x	x	x	x	x
Schwerwiegende und unerwünschte Ereignisse sowie mögliches Studienende			x	x	x	x	x

3.6. Sicherheit

3.6.1. Datenmanagement / REDCap

Alle Studiendaten werden verschlüsselt im automatisch gesicherten online Bearbeitungssystem REDCap registriert¹⁰. Für die Datensammlung ist der Studienleiter verantwortlich. Er erteilt den Personen zwecks Erfüllung ihrer Aufgabe die notwendige Zugriffsberechtigung in Form von Log-in (User) und Passwort. Somit können die Daten in keiner Weise durch unbefugte Personen verändert werden. Im REDCap System werden alle relevanten Bearbeitungsvorgänge benutzerspezifisch dokumentiert, um die Nachverfolgbarkeit zu gewährleisten. Dies geschieht mittels Registrierungssoftware, die festhält, wer zu welchem Zeitpunkt welche Daten bearbeitet hat. Das REDCap hat einen Datenbankserver, welcher sich in hochmodernen zugangsgesicherten Serverräumen in Rümlang und Altstetten befindet. Die REDCap Datenbank wird täglich mittels Backup gesichert. Alle Transaction Logs zwischen zwei aufeinanderfolgenden Backups werden eine Woche lang aufbewahrt. Alle Studiendaten in REDCap werden auf unbeschränkte Zeit aufbewahrt, mindestens jedoch für 10 Jahre.

Alle Daten werden nur im Rahmen des Forschungsprojekts und in verschlüsselter Form benutzt. Die zuständigen Untersuchenden und/oder Mitglieder der Ethikkommission können die Originaldaten zu Prüf- und Kontrollzwecken einsehen, jedoch unter strikter Einhaltung der Vertraulichkeit. Die ausgewerteten Daten des Sensors sind einer Record ID des REDCap zugeordnet.

3.6.2. Randomisierung

Die Randomisierung erfolgt automatisiert über die Randomisierungsfunktion des REDCap Programms. Sobald ein Studienteilnehmer die Einwilligungserklärung unterschrieben hat, wird er durch das Studienteam im REDCap Computer-Studiensystem registriert, und von der Randomisierungsfunktion, die dem Patienten die Gruppennummer zuweist, zugeteilt. Die Gruppe Nummer 0 erhält keine Kompressionsstrümpfe = Kontrollgruppe, die Gruppe 1 erhält am Tag der Fadenentfernung Kompressionsstrümpfe.

Neben der Randomisierungsnummer 0 bzw. 1 wird der Studienpatient auch eine Studienpatientennummer erhalten. Die Teilnahme der Studie wird in der elektroni-

schen Krankenakte im Computersystem vermerkt, damit dies für das behandelnde Personal ersichtlich ist. Der Zugang zur Randomisierung im REDCap® System ist nur einer Person möglich.

3.7. Statistik

Unsere Null-Hypothese behauptet, dass es einen Unterschied zur Alternativhypothese in Bezug auf den primären Endpunkt der Studie gibt.

Zur Fallzahlplanung wurde eine Sample-size Berechnung des Departements für Biostatistik der Universität Zürich mit einem Signifikanzniveau von 5% und einer Power von 80% erstellt. Daraus ergab sich die nötige Mindestanzahl von 37 Patienten pro Gruppe, um einen klinisch relevanten Unterschied von 10 Punkten im AOFAS (siehe primäres Outcome) festzustellen. Diese Anzahl wurde um 10% erhöht, um allfällig ausfallende Patienten zu kompensieren. Dementsprechend ergab sich pro Studien-Arm (Vor-/Mittelfussgruppe und Rückfussgruppe) eine Anzahl von 41 und somit insgesamt 164 Probanden

3.8. Ethik und Bewilligungsverfahren

Diese Studie mit der KEK-ZH-Nr. 2015-0373 wurde zur Prüfung der kantonalen Ethikkommission Zürich vorgelegt, um in Übereinstimmung mit den lokalen gesetzlichen Anforderungen eine formale Bewilligung zur Studiendurchführung zu erhalten. Im Nachhinein dürfen keine wesentlichen Änderungen mehr am Protokoll vorgenommen werden, ohne dass vorher die Zustimmung der kompetenten Ethikkommission vorliegt. Ausgenommen sind Situationen, in denen unmittelbare Gefahr von den teilnehmenden Personen abzuwenden ist.

Ein vorzeitiger Abbruch oder Unterbruch des klinischen Versuchs muss innerhalb von 15 Tagen gemeldet werden. Der reguläre Abschluss des klinischen Versuches wird der Ethikkommission innerhalb von 90 Tagen gemeldet und der Schlussbericht innerhalb eines Jahres nach Ende des klinischen Versuchs eingereicht.

Die Prüfperson muss jedem Teilnehmer das Wesen und den Zweck des klinischen Versuches erklären, darüber hinaus die geplanten Maßnahmen, die voraussichtliche Dauer, den Nutzen und die möglichen Risiken und möglicherweise auftretende Unannehmlichkeiten. Jeder Teilnehmer muss darüber informiert werden, dass die Teil-

nahme in einem klinischen Versuch freiwillig ist, er zu jeder Zeit die Teilnahme beenden kann und dass die Rücknahme der Einwilligung seine nachfolgende medizinische Behandlung/Versorgung nicht beeinträchtigen wird. Der Studienteilnehmer muss darüber informiert werden, dass seine Krankenakten außer von dem behandelnden Arzt von anderen gemäss Staffliste, dazu berechtigten Personen, eingesehen werden können.

Allen Studienteilnehmern wird eine Teilnehmerinformation und eine Einwilligungserklärung ausgehändigt, welche die Studie beschreibt und ausreichend Informationen enthält, damit die Teilnehmer eine aufgeklärte Entscheidung über ihre Studienteilnahme treffen können.

Die formale Einwilligung eines Teilnehmers muss eingeholt werden, bevor der Teilnehmer an irgendeiner Studienmaßnahme teilnimmt. Dazu ist die genehmigte Einwilligungserklärung zu benutzen. Der Teilnehmer sollte die Information lesen und überdenken, bevor er die Einwilligungserklärung unterschreibt und datiert. Die Einwilligungserklärung muss auch von der Prüfperson oder seinem Stellvertreter unterzeichnet und datiert werden und wird als Teil der Studiendokumentation aufbewahrt.

Da den Patienten während der Dauer der Kompressionsstrumpftherapie die Erfassung der Tragedauer vorerst verschwiegen wird, muss gemäss Art. 18 HFG so bald als möglich, also bei der 6 Wochen Kontrolle eine zweite Einverständniserklärung für die Weiterverwendung der sensorisch ermittelten Tragezeit eingeholt werden.

3.9. Kategorisierung der Studie

Es handelt sich um einen klinischen Versuch mit einem Medizinprodukt der Kategorie A, welches nach Art. 54/b des Heilmittelgesetzes keiner Bewilligungspflicht bedarf, da es sich um ein konformes Medizinprodukt handelt, welches innerhalb der Zweckbestimmung der Konformitätsbewertung angewendet wird. Nach Art. 20 der Verordnung über klinische Versuche in der Humanforschung entspricht ein klinischer Versuch der Kategorie A, wenn das Medizinprodukt ein Konformitätskennzeichen trägt, und gemäss der Gebrauchsanweisung angewendet wird.

4. Resultate

4.1. Patienteninformation

Patienteninformation: Tragezeit Sensor	Details Seite
„KOMPRESSIONSSTRUMPF THERAPIE NACH FUSSOPERATIONEN“ EINE PROSPEKTIVE, RANDOMISIERTE UND KONTROLLIERTE KOHORTEN-STUDIE	
Was wir Ihnen mitteilen wollen: Sie haben dankenswerterweise an oben genannter Studie teilgenommen und haben im Rahmen dieser Studie die vergangenen 4 Wochen die Kompressionsstrümpfe an Ihrem operierten Bein getragen. Wie Sie wissen, möchten wir in dieser Studie zeigen, dass durch das Tragen eines Kompressionsstrumpfes am operierten Fuss die Schwellung weniger - und dadurch die Funktion des Fusses besser wird. Damit wir best-möglichst die tatsächliche Kompressionsstrumpf-Tragezeit festhalten können, wurde in Ihren Strumpf ein Sensor implantiert, der über die Körpertemperatur die Tragezeit exakt ermittelt hat. Wir haben Sie bewusst nicht über die Implantation des Chips informiert, damit wir Ihr natürliches Trageverhalten nicht beeinflussen. Hätten wir erwähnt, dass ein Sensor implantiert ist, der die Tragedauer aufnimmt, wären Sie dadurch mit hoher Wahrscheinlichkeit in Ihrem natürlichen Trageverhalten beeinflusst worden und eine Aussage über das natürliche Trageverhalten wäre somit nicht möglich gewesen.	
Was wir mit den ermittelten Daten erreichen wollen: Durch Ihre Zustimmung kann die tatsächliche sensorisch ermittelte Tragezeit festgehalten werden und somit kann die Frage geklärt werden, ob das Tragen von Kompressionsstrümpfen nach einer Fussoperation von den Patienten toleriert und durchgeführt wird und ob durch das nachweisbare Tragen die Fussfunktion, die Patientenzufriedenheit und die Arbeitsfähigkeit verbessert werden kann und die Schmerzmittelinnahme reduziert werden kann.	
Welcher Nutzen und welches Risiko mit dem Sensor für Sie verbunden sind: Kein zusätzliches Risiko. Nutzen: Für Sie selber können Sie durch die Verwertung der sensorisch ermittelten Tragezeit in Erfahrung bringen, für wie viele Stunden sie in den vergangenen 4 Wochen den Kompressionsstrumpf tatsächlich getragen haben. Und zudem können Sie nach Abschluss der Studie dadurch erfahren, ob durch Ihr Trageverhalten ihr Fussfunktion und Ihre Zufriedenheitswerte im Vergleich zu anderen Trageverhalten positiv oder negativ beeinflusst wurden.	
Welche Rechte Sie haben, wenn Sie an der Studie teilnehmen: Sie entscheiden frei, ob Sie die Weiterverwendung der sensorisch ermittelten Tragezeit erlauben oder nicht. Wenn Sie nicht wollen, dass die Tragezeit in anonymisierter Form weiterverwendet wird, ändert das nichts an Ihrer laufenden medizinischen Betreuung.	
Was mit Ihren Daten geschieht: Wir halten alle gesetzlichen Regeln des Datenschutzes ein. Wir verwenden Ihre Daten nur im Rahmen der Studie. Alle Beteiligten unterliegen der Schweigepflicht.	

Was Sie mit Ihrer Einwilligung bestätigen: Nebst dieser Kurzfassung finden Sie auf den nachfolgenden Seiten umfassende Zusatzinformationen. Diese sind integrierter Bestandteil der Information. Mit der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung akzeptieren Sie das vollständige Dokument.	
An wen Sie sich wenden können: Projektleiter: Dr. med. Stephan Wirth Teamleiter Fuss- und Sprunggelenkschirurgie Tel.: 044 386 5980	

Studieninformation:

Titel der Studie:

„KOMPRESSIONSSTRUMPF THERAPIE NACH FUSSOPERATIONEN“ EINE PROSPEKTIVE, RANDOMISIERTE UND KONTROLLIERTE KOHORTEN-STUDIE

Sehr geehrte Teilnehmerin, sehr geehrter Teilnehmer

Nach einer Fussoperation kommt es zu FussSchwellung die schmerzhaft ist, und die die Funktion des operierten Fusses auch noch Wochen nach der Operation einschränkt. Wir vermuten, dass durch das Tragen eines Kompressionsstrumpfes am operierten Fuss die Schwellung weniger - und dadurch die Funktion des Fusses besser wird. Um diese Vermutung beweisen zu können werden wir Patienten, die am Fuss operiert werden einladen an oben genannter Studie teilzunehmen.

Die teilnehmenden Patienten werden per Zufallslos in 2 Gruppen unterteilt. Eine Gruppe erhält Kompressionsstrümpfe, die sie am operierten Fuss nach Abheilung der Wunde für 10 Stunden und für insgesamt 4 Wochen (bis zur 6 Wochen Kontrolle) tragen müssen. Die andere Gruppe erhält keine Kompressionsstrümpfe am operierten Fuss.

Bei der 6 und 12 Wochen Kontrolle und auch bei der Jahreskontrolle wird dann untersucht, welche Patientengruppe eine bessere Fussfunktion hat.

1 Auswahl der StudienteilnehmerInnen

Es werden alle Patienten, die bei uns am Fuss oder Sprunggelenk operiert werden, für die Studie eingeladen. Ob sie für die Studie geeignet sind, prüft der zuständige Arzt vorgängig.

2 Ziel der Studie

Wir möchten zeigen, dass Kompressionsstrümpfe nach Fussoperationen die Fussfunktion verbessern und die Schmerzen und die Schwellung verringern.

3 Allgemeine Informationen zur klinischen Studie

Orthopädische Operationen am Fuss führen postoperativ häufig zu einer vermehrten Schwellung und anschliessend zu vermehrten und eingeschränkten Lebensqualität. Wäre es möglich diese Schwellung über eine gewisse Zeit zu verringern, könnten möglicherweise auch die Schmerzen verringert, und somit die Fussfunktion verbessert werden. Es finden keine Extrakontrollen statt. Dieselben Kontrollen werden auch bei Nicht-Studienpatienten zu denselben Zeitpunkten stattfinden.

4 Freiwilligkeit der Teilnahme

Ihre Teilnahme an dieser Studie ist freiwillig. Wenn Sie nicht an dieser Studie teilnehmen wollen, haben Sie keine Nachteile für Ihre medizinische Betreuung zu erwarten. Das gleiche gilt, wenn Sie Ihre einmal gegebene Einwilligung zu einem späteren Zeitpunkt widerrufen. Diese Möglichkeit haben Sie jederzeit, und Sie müssen diese auch nicht begründen. Daten, die wir bis dahin erhoben haben, werden wir trotzdem auswerten, weil sonst die ganze Studie ihren Wert verlieren würde. Danach werden wir Ihre Daten und Ihr Material anonymisieren, d.h. wir werden endgültig Ihren Namen darauf löschen. Niemand wird danach mehr erfahren können, dass die Daten und das Material von Ihnen stammten.

5 Pflichten des Studienteilnehmers/Studienteilnehmerin

Als Teilnehmer der Studie sind Sie verpflichtet,

- den medizinischen Anweisungen Ihres Studienarztes zu folgen und sich an den Studienplan zu halten.
- Ihren Studienarzt über den Verlauf der Erkrankung zu informieren und neue Symptome, neue Beschwerden und Änderungen im Befinden melden.
- Ihren Studienarzt über die gleichzeitige Behandlung bei einem anderen Arzt zu informieren.

6 Nutzen für die Teilnehmer

- Das Studien-Team ist davon überzeugt, dass die Kompressionsstumpftherapie nach Fussoperationen zu einer Verbesserung der Fussfunktion und zu ei-

ner höheren Lebensqualität führt, dementsprechend erwarten wir uns für die Patienten der Kompressionsstrumpf-Gruppe eine Verbesserung der Lebensqualität. Für die Studienteilnehmer die in der Kontrollgruppe ändert sich die Situation nicht.

- Ihre Teilnahme kann zur Verbesserung der Behandlung für Teilnehmer beitragen, die nach Ihnen am selben Leiden erkranken.

7 Risiken und Unannehmlichkeiten

- Kompressionsstrümpfe der Klasse II sind straff und können bei starker Schwellneigung unangenehm bis schmerzhaft sein. In diesem Fall kann/muss der Strumpf abgelegt werden und allenfalls neu abgemessen werden. Sollte dies der Fall sein, dann sollten Sie dies dem Studien-Team mitteilen.
- Durch das Messen verschiedener Parameter oder durch Befragungen kann eine längere Dauer der Kontrollvisiten entstehen.

8 Neue Erkenntnisse

Das Studien-Team wird Sie während der Studie über alle neuen Erkenntnisse informieren, die den Nutzen der Studie oder ihre Sicherheit und somit Ihre Einwilligung zur Teilnahme an der Studie beeinflussen können. Sie werden die Information mündlich und schriftlich erhalten. Bei Zufallsbefunden, die bei ihnen zur Verhinderung, Feststellung und Behandlung bestehender oder künftig zu erwartender Krankheiten beitragen können, haben Sie folgende Wahl, die Sie bitte bei Einwilligungserklärung ankreuzen wollen:

Wollen Sie von den Ergebnissen erfahren?

Wollen Sie von den Ergebnissen nichts wissen?

Wollen Sie, dass wir die Ergebnisse einer Person Ihrer Wahl mitteilen? (zum Beispiel Angehörigen, Ihrem Hausarzt etc.)

9 Vertraulichkeit der Daten

In dieser Studie werden persönliche und medizinische Daten von Ihnen erfasst. Diese Daten werden verschlüsselt, d.h. mit einem Code versehen. Diese Codeliste wird beim Studien-Team aufbewahrt. Nur verschlüsselte Daten sind den Fachleuten zur wissenschaftlichen Auswertung zugänglich. Diese, sowie im Rahmen von Inspektionen auch die Mitglieder der zuständigen Behörden und Ethikkommissionen können über das Studien-Team Einsicht in Ihre nicht codierte Krankengeschichten nehmen.

Im Schadenfall erhalten Vertreter der Versicherung ebenfalls über Ihren Studienarzt Einsicht in Ihre medizinischen Daten, jedoch nur soweit dies zur Erledigung des Schadenfalles notwendig ist. Während der ganzen Studie und bei den erwähnten Kontrollen wird die Vertraulichkeit strikt gewahrt. Ihr Name wird in keiner Weise in Rapporten oder Publikationen, die aus der Studie hervorgehen, veröffentlicht.

10 Finanzierung der Studie

Die Strümpfe werden von der Gesundheitslogistikfirma Cosanum AG, Brandstrasse 28, CH-8952 Schlieren kostenfrei zur Verfügung gestellt. Ansonsten wird die Studie mehrheitlich vom Wissenschaftsfond der Uniklinik Balgrist finanziert.

11 Entschädigung für die Studienteilnehmenden

Für die Teilnahme an dieser klinischen Studie erhalten Sie keine Entschädigung. Die Kompressionsstrümpfe können Sie nach Abschluss der Studie behalten und weiterverwenden oder entsorgen.

12 Unfreiwilliger Studienabbruch

Ihre Teilnahme kann in folgenden Fällen durch den Prüfer abgebrochen werden:

- Es treten intraoperativ Änderungen auf, die man mit einem Gips/Softcast behandeln muss und eine Tragen der Strümpfe nicht möglich macht
- Komplikationen während der Operation
- Sie halten sich nicht an die Vorgaben der Studie.

13 Deckung von Schäden

Treten während oder nach dem klinischen Versuch gesundheitliche Störungen oder irgendwelche Schäden auf, so wenden Sie sich bitte an den verantwortlichen Studienarzt (Dr. med. univ. Florian Grubhofer). Er wird für Sie die notwendigen Schritte einleiten.

Die Universitätsklinik Balgrist ersetzt Ihnen Schäden, die Sie gegebenenfalls im Rahmen des klinischen Versuchs erleiden. Zu diesem Zweck hat die Uniklinik Balgrist zu Ihren Gunsten eine Versicherung bei der AXA Winterthur Versicherungsgesellschaft abgeschlossen.

Kontaktperson(en)

Bei Unklarheiten, Notfällen, unerwarteten oder unerwünschten Ereignissen, die während der Studie oder nach deren Abschluss auftreten, können Sie sich jederzeit an die untenstehende Kontaktperson wenden:

Sponsor-Prüfperson:

Universitätsklinik Balgrist
Dr. med. Stephan Wirth
Teamleiter Fuss- und Sprunggelenkschirurgie
Tel.: 044 386 5980

Prüfer:

Dr. med. univ. Florian Grubhofer
Assistenzarzt für Orthopädie
Tel.: 044 386 5780

4.2. Outcome

4.2.1. Primäres Outcome

AOFAS score (American Orthopaedic Foot and Ankle Society)

Fussfunktion:

Vermutung: Je mehr Schwellung, desto schlechter ist die Fussfunktion. Die Fussfunktion wird mit Hilfe des AOFAS¹¹ erhoben. Der Fragebogen wird bei der Befragung der Studienpatienten durch das Prüfteam ausgefüllt. Er ist je nach Operationsgebiet für Vorfuss – 1. Strahl, 2.-5. Strahl, Mittelfuss und Rückfuss spezifisch. Die Fragen sind dem untenstehenden Fragebogen zu entnehmen. Die maximale Punktzahl ist jeweils 100 Punkte, was eine uneingeschränkte Fussfunktion darstellen sollte.

AOFAS Score

Patientenetikette:

Schmerz:	<input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>	1: kein 2: leicht, gelegentlich 3: mittelmässig, täglich 4: heftig, fast immer
Funktion:	<input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>	1: keine Einschränkung, keine Stütze/Hilfe 2: keine Einschränkung bei den täglichen Aktivitäten, Einschränkung bei Freizeitaktivitäten, keine Hilfen 3: Einschränkung bei den tägl. Aktivitäten, Stock 4: Starke Einschränkung bei tägl. Aktivitäten, Gehstütze, Krücke, Rollstuhl, Korsett
Gehstrecke : (in Blocks)	<input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>	1: mehr als 6 2: 4 bis 6 3: 1 bis 3 4: weniger als 1
Gehen auf Oberfläche:	<input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>	1: keine Schwierigkeiten auf sämtlichen Oberflächen 2: geringen Schwierigkeiten auf unebenem Terrain, Treppen, Neigung, Leiter 3: grosse Schwierigkeiten auf unebenem Terrain, Treppen, Neigung, Leiter
Gangabnormalität:	<input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>	1: keine, leichte 2: augenscheinlich 3: erhebliche
Saggitale Bewegung:	<input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>	1: normal, leichte Einschränkung (30° oder mehr) 2: mässige Einschränkung (15°-29°) 3: starke Einschränkung (weniger als 15°)
Hinterfussbewegung: 100% (Inversion / Eversion)	<input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>	1: normal, oder leichte Einschränkungen (75% von normal) 2: mässige Einschränkungen (25%-74%) 3: massive Einschränkungen (weniger als 25%)
Gelenk-Hinterfuss-Stabilität (ap, Varus/Valgus)	<input type="radio"/> <input type="radio"/>	1: stabil 2: definitiv instabil
Achse:	<input type="radio"/> <input type="radio"/> <input type="radio"/>	1: gut plantigrader Fuss, Gelenk-Hinterfussachse norm. 2: ausreichend plantigrader Fuss, um einige grad der Gelenk- Hinterfussachse abweichend ohne Symptome 3: nicht plantigrader Fuss, erhebliche Abweichung der Gelenk-Hinterfussachse mit Symptomen

Abb. 2: AOFAS Score zur Evaluation der Fussfunktion¹¹

4.2.2. Sekundäres Outcome

Tragezeit der Kompressionsstrümpfe:

Vermutung: Je länger die Tragezeit ist, desto geringer ist die Schwellung und desto geringer sind die Schmerzen und die Schmerzmitteleinnahme, desto besser werden die Fussfunktion und die Lebensqualität. Die den Patienten empfohlene Trage-Sollzeit beträgt 10 Stunden pro Tag. Während der Nacht dürfen die Strümpfe nicht getragen werden. Die Tragezeit wird einerseits subjektiv durch die Befragung bei der 6 Wochen Kontrolle durch das Studienteam erfragt. Der Studienpatient wird gebeten, die Tragezeit in Stunden pro Tag zu beziffern. Andererseits wird die Tragezeit durch den implantierten Sensor gemessen. Bei der 6 Wochen Kontrolle wird der Tragesensor aus den Strümpfen explantiert und ausgewertet.

Schwellung:

Vermutung: Je mehr Schwellung, desto mehr Schmerzen bestehen und desto schlechter ist die Fussfunktion und die Lebensqualität. Abgemessen wird der Umfang in Zentimeter von proximal nach distal an den vorgegebenen Orten cD, cC, cB und cA (s. Grafik).

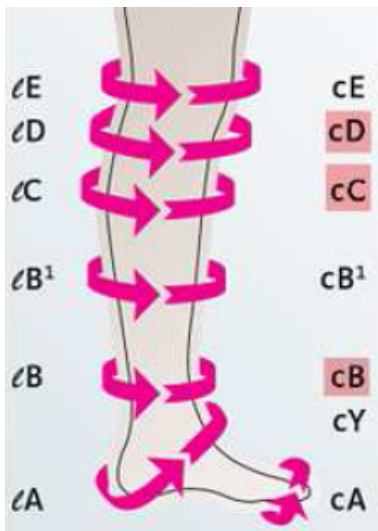


Abb. 3: Masstabelle der Firma Medi GmbH & Co KG

Schmerzmitteleinnahme:

Vermutung: Je geringer die Schwellung, desto geringer die Schmerzmitteleinnahme. Die Patienten werden bei der 2, 6 und 12 Wochen Kontrolle befragt, wieviel Schmerzmittel sie aktuell einnehmen. Ausserdem erhalten alle Studienpatienten ein Schmerzmitteltagebuch. Die Patienten erhalten standardmässige Schmerztherapie nach WHO Schmerzbehandlungsschema.

Lebensqualität:

Vermutung: Je mehr Schwellung, desto schlechter ist die Fussfunktion. Die vom Patienten subjektiv empfundene Lebensqualität in Bezug auf das Fussleiden wird mit Hilfe des Lebensqualitätscores SF-36¹² ermittelt. Die Fragen können dem untenstehenden Score entnommen werden. Die Lebensqualität wird in Punkten ausgedrückt, wobei 100 Punkte den maximalen Wert, und damit die höchst mögliche Lebensqualität darstellen sollen. **Abb. 4:** SF-36 Fragebogen zur Evaluation der Lebensqualität.

SF 36 Fragebogen

Please complete the survey below.

Thank you!

In diesem Fragebogen geht es um Ihre Beurteilung Ihres Gesundheitszustandes. Bitte beantworten Sie jede der folgenden Fragen, indem Sie diejenige Antwort ankreuzen, welche am besten auf Sie zutrifft.

- 1) Wie würden Sie Ihren Gesundheitszustand im Allgemeinen beschreiben?
 - ☐ Ausgezeichnet
 - ☐ Sehr gut
 - ☐ Gut
 - ☐ Weniger gut
 - ☐ Schlecht
- 2) Im Vergleich zum vergangenen Jahr, wie würden Sie Ihren derzeitigen Gesundheitszustand beschreiben?
 - ☐ Derzeit viel besser als vor einem Jahr
 - ☐ Derzeit etwas besser als vor einem Jahr
 - ☐ Etwa so wie vor einem Jahr
 - ☐ Derzeit etwas schlechter als vor einem Jahr
 - ☐ Derzeit viel schlechter als vor einem Jahr

Im Folgenden sind einige Tätigkeiten beschrieben, die Sie vielleicht an einem normalen Tag ausüben. Sind Sie durch Ihren derzeitigen Gesundheitszustand bei diesen Tätigkeiten eingeschränkt? Wenn ja, wie stark?

(Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile nur ein Kästchen an)

Tätigkeiten:

- 3) Anstrengende Tätigkeiten, z.B. schnell laufen, schwere Gegenstände heben, Sport treiben.
 - ☐ Stark eingeschränkt
 - ☐ Etwas eingeschränkt
 - ☐ überhaupt nicht eingeschränkt
- 4) Mittelschwere Tätigkeiten, z.B. einen Tisch verschieben, staubsaugen, kegeln, Golf spielen.
 - ☐ Stark eingeschränkt
 - ☐ Etwas eingeschränkt
 - ☐ überhaupt nicht eingeschränkt
- 5) Einkaufstaschen heben oder tragen.
 - ☐ Stark eingeschränkt
 - ☐ Etwas eingeschränkt
 - ☐ überhaupt nicht eingeschränkt
- 6) Mehrere Treppenabsätze steigen.
 - ☐ Stark eingeschränkt
 - ☐ Etwas eingeschränkt
 - ☐ überhaupt nicht eingeschränkt
- 7) Einen Treppenabsatz steigen.
 - ☐ Stark eingeschränkt
 - ☐ Etwas eingeschränkt
 - ☐ überhaupt nicht eingeschränkt
- 8) Sich beugen, knien, bücken
 - ☐ Stark eingeschränkt
 - ☐ Etwas eingeschränkt
 - ☐ überhaupt nicht eingeschränkt
- 9) Mehr als 1 Kilometer zu Fuss gehen.
 - ☐ Stark eingeschränkt
 - ☐ Etwas eingeschränkt
 - ☐ überhaupt nicht eingeschränkt
- 10) Mehrere Strassenkreuzungen weit zu Fuss gehen.
 - ☐ Stark eingeschränkt
 - ☐ Etwas eingeschränkt
 - ☐ überhaupt nicht eingeschränkt

- 11) Eine Strassenkreuzung weit zu Fuss gehen.
- ☐ Stark eingeschränkt
☐ Etwas eingeschränkt
☐ überhaupt nicht eingeschränkt
- 12) Sich baden oder anziehen.
- ☐ Stark eingeschränkt
☐ Etwas eingeschränkt
☐ überhaupt nicht eingeschränkt

Hatten Sie in den vergangenen 4 Wochen aufgrund Ihrer körperlichen Gesundheit irgendwelche Schwierigkeiten bei der Arbeit oder anderen alltäglichen Tätigkeiten im Beruf bzw. zu Hause?
 (Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile nur ein Feld an)

Schwierigkeiten:

- 13) Ich konnte nicht so lange wie üblich tätig sein.
- ☐ Ja
☐ Nein
- 14) Ich habe weniger geschafft, als ich wollte.
- ☐ Ja
☐ Nein
- 15) Ich konnte nur bestimmte Dinge tun.
- ☐ Ja
☐ Nein
- 16) Ich hatte Schwierigkeiten bei der Ausführung (z.B. ich musste mich besonders anstrengen).
- ☐ Ja
☐ Nein

Hatten Sie in den vergangenen 4 Wochen aufgrund seelischer Probleme irgendwelche Schwierigkeiten bei der Arbeit oder alltäglichen Tätigkeiten im Beruf bzw. zu Hause (z.B. weil Sie sich niedergeschlagen oder ängstlich fühlten)?
 (Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile nur eine Antwort an)

Schwierigkeiten:

- 17) Ich konnte nicht so lange wie üblich tätig sein.
- ☐ Ja
☐ Nein
- 18) Ich habe weniger geschafft, als ich wollte.
- ☐ Ja
☐ Nein
- 19) Ich konnte nicht so sorgfältig wie üblich arbeiten.
- ☐ Ja
☐ Nein
- 20) Wie sehr haben Ihre körperliche Gesundheit oder seelischen Probleme in den vergangenen 4 Wochen Ihre normalen Kontakte zu Familienangehörigen, Freunden, Nachbarn oder zum Bekanntenkreis beeinträchtigt?
 (Bitte kreuzen Sie nur ein Feld an)
- ☐ überhaupt nicht
☐ Etwas
☐ Mässig
☐ Ziemlich
☐ Sehr
- 21) Wie stark waren Ihre Schmerzen in den vergangenen 4 Wochen?
 (Bitte kreuzen Sie nur ein Feld an)
- ☐ Ich hatte keine Schmerzen
☐ Sehr leicht
☐ Leicht
☐ Mässig
☐ Stark
☐ Sehr stark
- 22) Inwieweit haben die Schmerzen Sie in den vergangenen 4 Wochen bei der Ausübung Ihrer Alltagstätigkeiten zu Hause und im Beruf behindert?
 (Bitte kreuzen Sie nur ein Feld an)
- ☐ überhaupt nicht
☐ Etwas
☐ Mässig
☐ Ziemlich
☐ Sehr

In diesen Fragen geht es darum, wie Sie sich fühlen und wie es Ihnen in den vergangenen 4 Wochen gegangen ist. (Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile die Zahl an, die Ihrem Befinden am ehesten entspricht).

Wie oft waren Sie in den vergangenen 4 Wochen....
 (bitte kreuzen Sie in jeder Zeile nur eine Antwort an).

Befinden:

- 23) ...voller Schwung?
- ☐ Immer
☐ Meistens
☐ Ziemlich oft
☐ Manchmal
☐ Selten
☐ Nie
- 24) ...sehr nervös?
- ☐ Immer
☐ Meistens
☐ Ziemlich oft
☐ Manchmal
☐ Selten
☐ Nie

- 25) ...so niedergeschlagen, dass Sie nichts aufheitern kann?
- ☐ Immer
☐ Meistens
☐ Ziemlich oft
☐ Manchmal
☐ Selten
☐ Nie
- 26) ...ruhig und gelassen?
- ☐ Immer
☐ Meistens
☐ Ziemlich oft
☐ Manchmal
☐ Selten
☐ Nie
- 27) ...voller Energie?
- ☐ Immer
☐ Meistens
☐ Ziemlich oft
☐ Manchmal
☐ Selten
☐ Nie
- 28) ...entmutigt und traurig?
- ☐ Immer
☐ Meistens
☐ Ziemlich oft
☐ Manchmal
☐ Selten
☐ Nie
- 29) ...erschöpft?
- ☐ Immer
☐ Meistens
☐ Ziemlich oft
☐ Manchmal
☐ Selten
☐ Nie
- 30) ...glücklich?
- ☐ Immer
☐ Meistens
☐ Ziemlich oft
☐ Manchmal
☐ Selten
☐ Nie
- 31) ...müde?
- ☐ Immer
☐ Meistens
☐ Ziemlich oft
☐ Manchmal
☐ Selten
☐ Nie
- 32) Wie häufig haben Ihre körperliche Gesundheit oder seelischen Probleme in den vergangenen 4 Wochen Ihre Kontakte zu anderen Menschen (Besuche bei Freunden, Verwandten usw.) beeinträchtigt?
(Bitte kreuzen Sie nur ein Feld an.)
- ☐ Immer
☐ Meistens
☐ Manchmal
☐ Selten
☐ Nie
- Inwieweit trifft jede der folgenden Aussagen zu?
(Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile nur eine Antwort an).
- Aussagen:
- 33) Ich scheine etwas leichter als andere krank zu werden.
- ☐ Trifft ganz zu
☐ Trifft weitgehend zu
☐ Weiss nicht
☐ Trifft weitgehend nicht zu
☐ Trifft überhaupt nicht zu
- 34) Ich bin genauso gesund wie alle anderen, die ich kenne.
- ☐ Trifft ganz zu
☐ Trifft weitgehend zu
☐ Weiss nicht
☐ Trifft weitgehend nicht zu
☐ Trifft überhaupt nicht zu
- 35) Ich erwarte, dass meine Gesundheit nachlässt.
- ☐ Trifft ganz zu
☐ Trifft weitgehend zu
☐ Weiss nicht
☐ Trifft weitgehend nicht zu
☐ Trifft überhaupt nicht zu
- 36) Ich erfreue mich ausgezeichneter Gesundheit.
- ☐ Trifft ganz zu
☐ Trifft weitgehend zu
☐ Weiss nicht
☐ Trifft weitgehend nicht zu
☐ Trifft überhaupt nicht zu
- 37) Bemerkungen
-

Komplikationen:

Vermutung: Je geringer die Schwellung, desto geringer die Komplikationsrate. Insbesondere wird auf die Pseudoarthrose, die Entwicklung von Schmerzsyndromen (CRPS), Re-Operationsraten und Wundheilungsstörungen, Narbenheilung (Entwicklung von Keloidnarben) geachtet.

Arbeitsfähigkeit:

Vermutung: Je geringer die Schwellung, desto früher wird die Arbeitsfähigkeit wiedererlangt. Die Patienten werden bei der 6 und 12 Wochenkontrolle nach der aktuellen ärztlich attestierten Arbeitsfähigkeit befragt.

4.3. Erwartete Resultate

Sofern die Compliance für die Kompressionsstrumpf Therapie hoch ist, erwarten wir uns von dem postoperativen Einsatz von Kompressionsstrümpfen:

- Weniger Schmerzmitteleinnahme nach Fussoperationen
- Frühzeitige Schmerzfreiheit
- Frühzeitige Arbeitsfähigkeit
- Höhere Patientenzufriedenheit
- Verbesserte frühzeitige Fussfunktion.

Zur Auswertung der Daten ist eine Analyse mittels parametrischer sowie nicht parametrischer Tests nach Bedarf geplant. Dabei wird die Intention-to-treat-Analyse benutzt, um ausfallende Daten zu berücksichtigen.

5. Eigenanteil

Der Entstehungsprozess dieses Ethikantrages war geprägt von ständigem Dialog mit den Studienmitarbeitern, sowie von Entscheidungs – und Formulierungsfindungen. Das Grobkonzept und die Forschungsfrage wurden von Dr. med. univ. Florian Grubhofer erstellt. Meine Hauptaufgabe war es mit Unterstützung und ständiger Rücksprache der Research Nurse Sabrina Catanzaro und Masterarbeitsbetreuer Dr. med. univ. Florian Grubhofer, anhand dieses Grobkonzeptes einen Ethikantrag für das erwähnte Projekt zu erstellen. Hierzu war das Erstellen eines Ethikantrages für klinische Versuche mit einem Medizinprodukt notwendig, welche unter Punkt 8. angefügt ist. Der Inhalt ist in dieser Arbeit beschreiben. Die grösste Schwierigkeit dieser Arbeit war die Erstellung eines ethisch vertretbaren Studienprotokolls, welches die Implantation der wärmemessenden Sensoren erlaubt, obwohl die Patienten vor der Behandlung mit den Kompressionsstrümpfen nicht über die Sensoren aufgeklärt wurden. Nach Rücksprache mit den zuständigen Personen der Ethikkommission wurde das Protokoll so entworfen, dass die rückwirkende Aufklärung im Rahmen der 6 Wochen Kontrolle das angestrebte Vorgehen rechtfertigte.

Der von mir entworfene Ethikantrag wurde von der Kantonalen Ethikkommission Zürich mit der Studiennummer 2015/0373 bewilligt.

6. Literaturverzeichnis

1. SULTAN MJ, ZHING T, MORRIS J, KURDY N, MCCOLLUM CN. COMPRESSION STOCKINGS IN THE MANAGEMENT OF FRACTURES OF THE ANKLE: A RANDOMISED CONTROLLED TRIAL. THE BONE & JOINT JOURNAL 2014;96-B:1062-9.
2. RAMELET AA. COMPRESSION THERAPY. DERMATOLOGIC SURGERY 2002;28:6-10.
3. MILLER DJ, FRANZONE JM, MATSUMOTO H, ET AL. ELECTRONIC MONITORING IMPROVES BRACE-WEARING COMPLIANCE IN PATIENTS WITH ADOLESCENT IDIOPATHIC SCOLIOSIS: A RANDOMIZED CLINICAL TRIAL. SPINE 2012;37:717-21.
4. MORTON A, RIDDLE R, BUCHANAN R, KATZ D, BIRCH J. ACCURACY IN THE PREDICTION AND ESTIMATION OF ADHERENCE TO BRACEWEAR BEFORE AND DURING TREATMENT OF ADOLESCENT IDIOPATHIC SCOLIOSIS. JOURNAL OF PEDIATRIC ORTHOPEDICS 2008;28:336-41.
5. TAKEMITSU M, BOWEN JR, RAHMAN T, GLUTTING JJ, SCOTT CB. COMPLIANCE MONITORING OF BRACE TREATMENT FOR PATIENTS WITH IDIOPATHIC SCOLIOSIS. SPINE 2004;29:2070-4; DISCUSSION 4.
6. VANDAL S, RIVARD CH, BRADET R. MEASURING THE COMPLIANCE BEHAVIOR OF ADOLESCENTS WEARING ORTHOPEDIC BRACES. ISSUES IN COMPREHENSIVE PEDIATRIC NURSING 1999;22:59-73.
7. KAHN SR, SHAPIRO S, WELLS PS, ET AL. COMPRESSION STOCKINGS TO PREVENT POST-THROMBOTIC SYNDROME: A RANDOMISED PLACEBO-CONTROLLED TRIAL. LANCET 2014;383:880-8.
8. RAJU S, HOLLIS K, NEGLEN P. USE OF COMPRESSION STOCKINGS IN CHRONIC VENOUS DISEASE: PATIENT COMPLIANCE AND EFFICACY. ANNALS OF VASCULAR SURGERY 2007;21:790-5.
9. KAHN SR, SHAPIRO S, GINSBERG JS, INVESTIGATORS SOXT. COMPRESSION STOCKINGS TO PREVENT POST-THROMBOTIC SYNDROME - AUTHORS' REPLY. LANCET 2014;384:130-1.
10. HARRIS PA, TAYLOR R, THIELKE R, PAYNEJ, GONZALEZ N, CONDE JG. RESEARCH ELECTRONIC DATA CAPTURE (REDCap) - A METADATA-DRIVEN METHODOLOGY AND WORKFLOW PROCESS FOR PROVIDING TRANSLATIONAL RESEARCH INFORMATICS SUPPORT. JOURNAL OF BIOMEDICAL INFORMATICS 2009;42:377-81.

11. KITAOKA HB, ALEXANDER IJ, ADELAAR RS, NUNLEY JA, MYERSON MS, SANDERS M: CLINICAL RATING SYSTEMS FOR THE ANKLE-HINDFOOT, MIDFOOT, HALLUX AND LESSER TOES. FOOT ANKLE INT 1994;15:349–353.
12. WARE JE JR, SHERBOURNE CD. THE MOS 36-ITEM SHORT FORM HEALTH SURVEY (SF-36). MED CARE 1992;30:473-483.

7. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1 Ablaufplan der Studie, erstellt von Florian Grubhofer.

Abb. 2 AOFAS Score nach KITAOKA et al. (siehe Literaturverzeichnis 11.)

Abb. 3 Ausschnitt aus der Masstabelle für Kompressionsstrümpfe der Firma Medi GmbH & Co KG.

Abb. 4: SF-36 Fragebogen zur Evaluation der Lebensqualität nach WARE JE JR und SHERBOURNE (siehe Literaturverzeichnis 12.)

8. Studienprotokoll



University of
Zurich^{UZH}

Der **Balgrist**

Prüfplan/ Studienprotokoll

**„SENSOREN-KONTROLLIERTE COMPLIANCE-ANALYSE DER
KOMPRESSIONSSTRUMPF THERAPIE NACH FUSSOPERATIONEN“
EINE PROSPEKTIVE, RANDOMISIERTE UND KONTROLLIERTE KOHORTEN-
STUDIE**

	Dr. med. Stephan Wirth Dr. med. univ. Florian Grubhofer Dr. med. Niklas Renner RN Sabrina Catanzaro Cand. med. Daniel Miller
	Universitätsklinik Balgrist, Forchstrasse 340, 8008 Zürich
	Tel.: 044 386 5780 E-Mail: florian.grubhofer@balgrist.ch
Studienprotokoll-Version und Datum:	Version 2 vom 24.08.2015

VERTRAULICH

Die Informationen in diesem Prüfplan sind streng vertraulich und Eigentum der Universitätsklinik Balgrist. Sie dienen zur Information der Prüfpersonen, der weiteren am klinischen Versuch beteiligten Personen und der Ethikkommissionen und der Zulassungsbehörden. Dieser Prüfplan darf ohne Zustimmung der Universitätsklinik Balgrist nicht - ganz oder in Teilen - vervielfältigt werden und nicht an Unbeteiligte weitergegeben werden.



Studientyp:	Medizinprodukt-Studie
Studienkategorie:	Klinischer Versuch mit einem Medizinprodukt Kategorie A
Studienregistration:	National Trials.gov und SNTCP
Studienidentifikation:	UKB
Sponsor-Prüfperson und verantwortliche Prüfperson:	Dr. med. Stephan Wirth
Studienprodukt:	Mediven® Comfort II Orthotimer®



UNTERSCHRIFTENSTEITE(N)

Studiennummer

Studientitel „SENSOREN-KONTROLLIERTE COMPLIANCE-
ANALYSE DER KOMPRESSIONSSTRUMPF THERAPIE
NACH FUSSOPERATIONEN“
EINE PROSPEKTIVE, RANDOMISIERTE UND
KONTROLLIERTE KOHORTEN-STUDIE

Sponsor-Prüfperson (Verantwortliche Prüfperson):

Dieser Prüfplan ist nach einer kritischen Durchsicht von der Sponsor-Prüfperson und dem verantwortlichen Statistiker genehmigt worden. Die Studie wird nach dem vorliegenden Prüfplan, der aktuellen Version der Deklaration von Helsinki, der ISO Norm 14155 und den nationalen Richtlinien und Gesetzgebungen durchgeführt.

Dr. med. Stephan Wirth

Zürich, 24.08.2015

Ort/Datum

Unterschrift



Inhaltsverzeichnis

UNTERSCHRIFTENSTEITE(N)	3
SYNOPSIS	7
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	12
VISITENPLAN	13
1 PRÜFPERSON UND ADMINISTRATIVE STRUKTUR DER STUDIE	14
1.1 Sponsor-Prüfperson (Hauptverantwortliche Prüfperson)	14
1.2 Prüfer	14
1.3 Statistiker/Biometriker	14
1.4 Monitoring Institution	14
2 ETHISCHE UND REGULATORISCHE ASPEKTE	15
2.1 Registrierung	15
2.2 Kategorisierung der Studie	15
2.3 Ethikkommission (EK)	15
2.4 Zuständige Behörden	15
2.5 Durchführung der Studie nach ethischen Richtlinien	15
2.6 Interessenerklärung - Declaration of Interest	16
2.7 Patienten Information und Einwilligungserklärung	16
2.8 Vertraulichkeit der Teilnehmerdaten	17
2.9 Vorzeitige Beendigung der Studie	17
2.10 Protokoll Amendements	17
3 EINLEITUNG	18
3.1 Hintergrund und Rationale	18
3.2 Zu prüfendes Medizinprodukt und Indikation	19
3.3 Risiko/Nutzen Analyse	20
3.4 Studienpopulation	21
4 ZIELSETZUNG DER STUDIE	21
4.1 Sicherheitsziele	22
5 ZIELGRÖSSEN DER STUDIE	22
5.1 Primäre Zielgrösse:	22
5.2 Sekundäre Ziele	22
6 DESIGN UND ABLAUF DER STUDIE	24
6.1 Generelles Design und Begründung des Design	24
6.2 Studiendauer und Zeitplanung	26
6.3 Methoden zur Bias-Minimierung	26
6.3.1 Randomisierung	27
7 PRÜFPOPULATION	27
7.1 Eignungskriterien	27
7.1.1 Einschlusskriterien	27
7.1.2 Ausschlusskriterien	27
7.2 Rekrutierung und Screening	28
7.3 Zuordnung zu Studiengruppen	29
7.4 Vorzeitiger Studienabbruch eines Teilnehmers	29



8	STUDIENINTERVENTION	30
	8.1.1 Verpackung, Etikettierung und Lieferung (Nach-Lieferung)	30
	8.1.2 Lagerungsbedingungen	30
	8.2 Datenerhebung und Nachfolge-Untersuchungen bei vorzeitigem Studienabbruch	30
	8.3 Begleitintervention(en)	31
	8.4 Rückgabe oder Vernichtung des zu prüfenden Medizinproduktes	31
	8.6 Erfassung der Zielgrößen	32
	8.6.1 Erfassung der primären Zielgrösse	32
	8.6.2 Erfassung der sekundären Zielgrösse	32
	Erfassung der Sicherheits-Zielgrößen	34
	8.6.3 Unerwünschte Ereignisse	34
	8.7 Studienmassnahmen während der Visiten	34
9	SICHERHEIT	35
	9.1 Definition von (schwerwiegenden) unerwünschten Ereignissen und anderen sicherheitsrelevanten Ereignissen	35
	9.2 Dokumentation von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und anderen sicherheitsrelevanten Ereignissen	36
	9.3 Beurteilung von (schwerwiegenden) unerwünschten Ereignissen und anderen sicherheitsrelevanten Ereignissen	37
	9.4 Meldung von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und anderen sicherheitsrelevanten Ereignissen	38
	9.5 Nachverfolgen von (schwerwiegenden) unerwünschten Ereignissen und anderen sicherheitsrelevanten Ereignissen	38
10	STATISTIK	38
	10.1 Hypothese	38
	10.2 Fallzahlplanung	38
	10.3 Statistische Kriterien für die Beendigung der Studie	39
	10.4 Geplante Analysen	39
	10.4.1 Analyse von Datensätze und Studiengruppen	39
	10.4.2 Primäre und sekundäre Analyse	39
	10.4.3 Zwischenanalyse	39
	10.4.4 Sicherheitsanalyse	39
	10.4.5 Abweichungen vom ursprünglichen Statistikplan	39
	10.5 Umgang mit fehlenden Daten und Drop-outs	39
11	EIGNUNG PRÜFZENTRUM/-ZENTREN	39
12	QUALITÄTSSICHERUNG UND KONTROLLE	40
	12.1 Dokumentation und Aufbewahrung der Daten	40
	12.1.1 Prüfbögen	40
	12.1.2 Spezifikation der Quelldaten	41
	12.1.3 Aufzeichnungen / Archivierung	41
	12.2 Datenmanagement	41
	12.3 Routine Monitoring	42
	12.4 Audits und Inspektionen	42
	12.5 Vertraulichkeit und Datenschutz	42



12.6	Aufbewahrung von biologischem Material und gesundheitsbezogenen Personendaten.....	43
13	PUBLIKATION	43
14	FINANZIERUNG UND UNTERSTÜTZUNG	43
15	VERSICHERUNG	43
16	REFERENZEN	45



SYNOPSIS

Sponsor-Prüfperson	Dr. med. Stephan Wirth
Studientitel:	„SENSOREN-KONTROLLIERTE COMPLIANCE-ANALYSE DER KOMPRESSIONSSTRUMPF THERAPIE NACH FUSSOPERATIONEN“ EINE PROSPEKTIVE, RANDOMISIERTE UND KONTROLLIERTE KOHORTEN-STUDIE
Kurzbezeichnung/ Studien ID:	SENSCOMP
Protokoll-Version und Datum:	Version 2 vom 24.08.2015
Registrierung:	SNCTP und www.clinicaltrials.gov
Kategorie:	Klinischer Versuch mit einem Medizinprodukt der Kategorie A
Hintergrund und Ziel des Forschungsprojektes:	Fussoperationen führen zu Schwellungen im Operationsgebiet, was zu einer Verschlechterung des Outcomes führt. Durch das Tragen von Kompressionsstrümpfen soll die Schwellung vermindert werden und somit das Outcome verbessert werden. Durch die Implantation eines Tragesensors soll eine Aussage zur Compliance der Kompressionsstrumpftherapie mittels Ermittlung der subjektiven und objektiven Tragezeit gemacht werden können.
Zielgrössen des Forschungsprojektes:	Primärer Endpunkt: American Orthopaedic Foot and Ankle Society score (AOFAS). Dieser Score evaluiert in diversen Untergruppen den Schmerz und die Funktion des Fusses. Sekundäre Endpunkte: Subjektive und Objektive Tragezeit Schwellung Schmerzmittleinnahme Lebensqualität Komplikationen Arbeitsfähigkeit



Outcome Hypothese	Primärer Endpunkt: Fussfunktion Sekundärer Endpunkt: Subjektive und Objektive Tragedauer (mit Sensor) Schwellung Schmerzmitteleinnahme Lebensqualität Komplikationen
Studiendesign:	Prospektiv, randomisiert, kontrollierte Kohorten-Studie
Einschluss- / Ausschlusskriterien:	Einschlusskriterien: <ul style="list-style-type: none">• Patienten die am Fuss/Sprunggelenk operiert werden.• Schriftliche Einwilligung des Studienteilnehmers Ausschlusskriterien: <ul style="list-style-type: none">• Periphere arterielle Verschlusskrankheit II- III oder IV• Diabetes mellitus• Systemisch entzündliche Erkrankungen• Gutartige oder bösartige Neubildungen• Revisionseingriffe• Rechtsherzinsuffizienz• Lungenödem• Offene/chronische Hautläsionen• Chirurgische Kontraindikationen (Fixateur Externe, postoperative geschlossene Gipsanlage, Kirschner Draht-Implantation)



Methoden:	<p>Die Studienteilnehmer werden in 3 Gruppen eingeteilt - Vorfuss, Mittelfuss und Rückfuss-Patienten.</p> <p>Mittels Randomisierung werden diese wiederum in zwei weitere Sub-Gruppen unterteilt, wobei eine der Gruppen nach der Fadenentfernung am 14. postoperativen Tag Kompressionsstrümpfe der Klasse II am operierten Fuss/Sprunggelenk angepasst bekommt. Der Kompressionsstrumpf soll für mindestens zehn Stunden täglich und bis zur postoperativen 6 Wochen Kontrolle am operierten Fuss vom Studienpatient getragen werden. Ein im Strumpfbund implantierter Sensor soll das Trageverhalten objektiv festhalten. Die Auswertung des Sensors erfolgt nach der 6 Wochen-Kontrolle. Die Patienten werden über die Implantation des Sensors erst nach abgeschlossener Kompressionsstrumpfbehandlung – also bei der 6 Wochen Kontrolle – informiert und befragt, ob die sensorisch ermittelten Tragezeiten für Studienzwecke weiterverwendet werden dürfen.</p> <p>Bei den regulären 2, 6 und 12 Wochen Kontrollen sollen der primäre und die sekundären Endpunkte festgehalten werden.</p> <p>Nach den 12 Wochen Kontrollen werden die primären und sekundären Endpunkte erstmalig und nach der Jahreskontrolle zum zweiten Mal ausgewertet werden.</p>
------------------	---



Studienprodukt/ klinischer Versuch gemäss Klein V Kategorie A	<p>Medizinproduktbeschreibung:</p> <p><u>Kompressionsstrümpfe:</u></p> <p>Handelsname der Strümpfe: Mediven®Comfort.</p> <p>Indikation:</p> <p>Die Mediven®Comfort Kompressionsstrümpfe entsprechen Kompressionsstrümpfen der Klasse II und können gemäss Hersteller und Konformitätserklärung bei folgenden Indikationen eingesetzt werden:</p> <ul style="list-style-type: none">- Postoperativem Ödem- Venöse Insuffizienz I-II- Thromboembolieprophylaxe bei mobile Patienten- Primäre und sekundäre Varikosis mit leichter oder mittelschwerer Ödem Neigung <p>In dieser Studie soll die komprimierende Wirkung des Kompressionsstrumpfes zu einer Verminderung der postoperativen Schwellung führen und somit das Outcome der Patienten verbessern.</p> <p>Kompressionsstrumpferstellung:</p> <p>Die Strümpfe werden von der Firma Medi GmbH & Co KG, Medicusstrasse 1 D-95448 Bayreuth, hergestellt und von der Gesundheitslogistikfirma Cosanum AG, Brandstrasse 28, CH-8952 Schlieren für das Prüfteam kostenfrei zur Verfügung gestellt. (Verkaufspreis: CHF 82.35,-)</p> <p>Eine EG Konformitätserklärung des Medizinprodukts liegt vom 30.06. vor und liegt den Unterlagen bei.</p> <p><u>Forschungshilfsmittel Beschreibung:</u></p> <p><u>Tragesensor:</u></p> <p>Handelsname des Tragesensors: Orthotimer®</p> <p>Der wasserdichte und 9x13x4.5mm grosse Tragesensor misst Temperatur mit einer Genauigkeit von 0.1°C und Zeit (max. 100 Tage). Der Sensor wird in den Bund der Kompressionsstrümpfe implantiert. Durch das Tragen der Strümpfe wird die Körpertemperatur vom Sensor registriert und zeitlich festgehalten. Somit kann die Tragezeit ermittelt werden. Derartige temperaturregistrierenden Sensoren wurden bei der Analyse des Trageverhaltens von Korsetttherapie bei Skoliose-Patienten mehrfach eingesetzt¹⁻⁴.</p> <p>Der Sensor, das Sensor-Lesegerät und die Sensoren-Software (€ 2250,-) wird von der Firma Rollerwerk, Trogenstrasse 6 DE-72336, Balingen hergestellt. Die Software und das Lesegerät werden für das Prüfteam kostenfrei zur Verfügung gestellt. Der Sensor wird zu einem 50% reduziertem Einkaufspreis von € 20,- (anstatt €40,-) pro Chip für das Prüfteam zur Verfügung gestellt.</p> <p>Eine EG Konformitätserklärung des Orthotimer® Sensor liegt vom 30.06.2015 vor und liegt den Unterlagen bei.</p>
--	---



Kontrollgruppe	<p>Die Studienteilnehmer werden in 2 Gruppen randomisiert. Wobei die eine Gruppe Kompressionsstrümpfe nach der Fussoperation tragen wird und die andere Hälfte nach der Fussoperation keine Kompressionsstrümpfe tragen wird. Diese Gruppe, die keine Kompressionsstrümpfe tragen wird dient als Kontrollgruppe. Die Gruppenzuteilung erfolgt per Zufallslos.</p> <p>Die Nachbehandlung und die Kontrolluntersuchungen mit der Ermittlung der Endpunkte sind in den beiden Gruppen identisch.</p> <p>Die beiden Gruppen werden auf Ihre Vergleichbarkeit hinsichtlich Alter, Geschlecht, Gewicht, Nebenerkrankungen untersucht werden und es wird statistisch die Vergleichbarkeit berechnet werden.</p>
Anzahl der Teilnehmer einschliesslich Begründung:	<p>Nach einem Abgleich mit Werten ähnlicher Studien errechnete die Statistik eine benötigte Mindestanzahl von 148 Studienteilnehmern (37 pro Gruppe). Diese Anzahl wollen wir um 10% erhöhen, um für allfällig abspringende Patienten, oder solche, die nach Einwilligung wieder absagen zu kompensieren. Demnach benötigen wir 164 Patienten</p>
Studiendauer:	<p>Bis voraussichtlich 31.12.2017</p>
Studien Zeitplan:	<p>Erster Einschluss von Patienten (FPFV) beginnt Anfang Oktober 2015 bis letzter Patienten Kontrolluntersuchung: Ende Dezember 2017 (LPLV)</p>
Prüfperson(en):	<p><u>Sponsor und Koordinierende Prüfperson:</u> Dr. med. Stephan Wirth</p> <p><u>Prüfer/ Studienmitarbeiter:</u> Dr. med. univ. Florian Grubhofer, Dr. med. Niklas Renner, RN Sabrina Catanzaro, Cand. Med. Daniel Miller</p>
Studienzentren:	<p>Monozentrisch, Universitätsklinik Balgrist, Forchstrasse 340, 8008 Zürich</p>
Statistische Analyse:	<p>Geplant ist eine Analyse mittels parametrischer sowie nicht parametrischer Tests nach Bedarf. Nach einer Analyse der aktuellen Literatur planen wir ca. 164 Patienten in einer Rekrutierungsperiode von ca. 1.5 Jahren einzuschliessen. Die statistische Analyse wird unter Mitarbeit des Instituts für Biostatistik der Universität Zürich erfolgen.</p>
GCP Erklärung:	<p>Dieser klinische Versuch wird unter Einhaltung des Prüfplans, der aktuellen Version der Helsinki-Deklaration, der ISO EN Norm 14155 sowie der nationalen Richtlinien und Gesetzgebungen durchgeführt.</p>



ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

SDV	Source Data Verification
SOP	Standard Operating Procedure
TMF	Trial Master File
CRF	Case Report Form (Prüfbogen)
CTCAE	Common terminology criteria for adverse events
eCRF	Electronic Case Report Form (elektronischer Prüfbogen)
GCP	Good Clinical Practice (Gute Klinische Praxis)
IB	Investigator's Brochure/Prüfperson-Information
ICH	International Conference on Harmonization
H0	Null-Hypothese
H1	Alternativ-Hypothese
ISF	Investigator Site File/Prüfzentrums-Ordner
ITT	Intention to Treat
PI	Principal Investigator (Verantwortliche Prüfperson)
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
SDV	Source Data Verification/Prüfung der Quelldaten
SNCTP	Swiss National Clinical Trial Portal (Schweizer nationales Register für klinische Studien)
SOP	Standard Operating Procedure
TMF	Trial Master File
UE	Unerwünschtes Ereignis
AOFAS	American Orthopedics Foot and Ankle Score
SF 12 v2	Short Form 12 health survey questionnaire Version 2
VAS	Visual Analogue Scale
CRPS	Complex regional pain syndrome



In diesem Text wird der Einfachheit halber und zur Platz- und somit Papier-Einsparung die männliche Form verwendet. Die weibliche Form ist selbstverständlich immer mit eingeschlossen.

VISITENPLAN

Prüfplanperiode	Screening		Behandlungsperiode				Nachbeobachtung
Visite	1	2	3	4	5	6	7
Zeitpunkt (w=Wochen)	-6 w	-1w	0	2w	6w	12w	1 Jahr
Ein- /Ausschlusskriterien	x	x					
Teilnehmerinformation	x	x					
Studieneinwilligung		x					
Demographische Daten	x	x					
Anamnese/ Begleiterkrankungen	x	x	x	x	x	x	x
Randomisierung			x				
Einbau des Sensors			x				
Ausbau und Auswertung des Sensors; Patienteneinwilligung Sensor					x		
Fussoperation			x				
Ausgabe des Medizinproduktes				x			
Erheben der Score's		x		x	x	x	x
Primäre Variablen		x		x	x	x	x
Sekundäre Variablen		x		x	x	x	x
Begleitmedikation		x	x	x	x	x	x
Schwerwiegende und unerwünschte Ereignisse sowie mögliches Studienende			x	x	x	x	x



1 PRÜFPERSON UND ADMINISTRATIVE STRUKTUR DER STUDIE

1.1 Sponsor-Prüfperson (Hauptverantwortliche Prüfperson)

Dr.med.Stephan Wirth
Leiter Fusschirurgie
Forchstrasse 340
8008 Zürich
Stephan.wirth@balgrist.ch

044/386 57 77

1.2 Prüfer

Dr.univ. Florian Grubhofer
Assistenzarzt Orthopädie
Forchstrasse 340
8008 Zürich
Florian.grubhofer@balgrist.ch

044/386 57 80

1.3 Statistiker/Biometriker

Prof. (ZFH) Dr. Beate Sick, Universität Zürich, Institut für Epidemiologie, Biostatistik und Prevention, Hirschengraben 84, 8001 Zürich

1.4 Monitoring Institution

Für diese Studie wurde mit der UCAR (Unit for Applied and Clinical Research) der Universitätsklinik Balgrist (Leitung: PD Dr. med. M. Farshad, MPH) eine Monitoring Vereinbarung mit entsprechendem Monitoring Plan abgeschlossen. Die unterzeichnete Vereinbarung ist integrierender Bestandteil des Studienprotokolls und liegt als separates Dokument (Verweis) vor.



2 ETHISCHE UND REGULATORISCHE ASPEKTE

Bevor diese Studie durchgeführt wird, ist in Übereinstimmung mit den lokalen gesetzlichen Anforderungen das Protokoll, der Entwurf der Teilnehmerinformation und Einwilligungserklärung zusammen mit den übrigen studienspezifischen Dokumenten zu einer ordnungsgemäß zusammengesetzten, kompetenten Ethikkommission zu übersenden, um eine formale Bewilligung zur Studiendurchführung zu erhalten.

Die Entscheidung der kompetenten Ethikkommission bezüglich der Studiendurchführung wird der Sponsor-Prüfperson schriftlich vor Beginn der Studie mitgeteilt. Die klinische Studie kann erst beginnen, wenn die Bewilligungen von allen Institutionen vorliegen. Jegliche Auflagen von der Ethikkommission müssen umgesetzt werden.

2.1 Registrierung

Diese Studie wird im snctp und im internationalen Studienregister ClinicalTrials.gov registriert.

2.2 Kategorisierung der Studie

Medizinprodukte entsprechen der **Kategorie A** wenn:

- das Medizinprodukt ein Konformitätskennzeichen trägt; und
- gemäss der Gebrauchsanweisung angewendet wird.

2.3 Ethikkommission (EK)

Für den klinischen Versuch wird die Bewilligung der ordnungsgemäß zusammengesetzten kompetenten Ethikkommission eingeholt. Die Berichterstattungspflichten und die dabei vorgegebenen Zeitfenster werden eingehalten. Es werden keine wesentlichen Änderungen am Protokoll vorgenommen werden, ohne dass vorher die Zustimmung der kompetenten Ethikkommission vorliegt. Ausgenommen sind Situationen, in denen unmittelbare Gefahr von den teilnehmenden Personen abzuwenden ist.

Ein vorzeitiger Abbruch oder Unterbruch des klinischen Versuchs wird innerhalb von 15 Tagen gemeldet. Der reguläre Abschluss des klinischen Versuches wird der Ethikkommission innerhalb von 90 Tagen gemeldet und der Schlussbericht innerhalb eines Jahres nach Ende des klinischen Versuchs eingereicht. Amendments werden gemäß Kapitel 2.10. gemeldet.

2.4 Zuständige Behörden

Für klinische Versuche mit Arzneimitteln der Kategorie A ist keine Bewilligung der kompetenten Behörde notwendig.

2.5 Durchführung der Studie nach ethischen Richtlinien

Diese Studie wird unter Einhaltung der Grundsätze der Europäischen Richtlinie über Medizinprodukte 93/42/EWG, der EN ISO Norm 14155 und 14971, sowie der Schweizerischen Gesetzgebung durchgeführt. Die Ethikkommission wird gemäß der lokalen Anforderungen mit jährlichen Sicherheitsberichten und Zwischenberichten über den Verlauf des klinischen Versuchs, sowie über das Versuchsende/den Versuchsstopp informiert.



2.6 Interessenerklärung - Declaration of Interest

Die bei dieser Studie verwendete Kompressionsstrümpfe werden von der Firma Medi GmbH & Co KG, Medicusstrasse 1, D-95448 Bayreuth hergestellt und von der Gesundheitslogistikfirma Cosanum AG, Brandstrasse 28, CH-8952 Schlieren dem Prüfteam kostenfrei zur Verfügung gestellt.

(Verkaufspreis pro Paar Kompressionsstrümpfe: CHF 82.35,-).

Der Sensor, das Sensor-Lesegerät und die Sensoren-Software (€ 2250,-) werden von der Firma Rollerwerk, Trogenstrasse 6 DE-72336, Balingen hergestellt. Die Software und das Lesegerät werden dem Prüfteam kostenfrei zur Verfügung gestellt. Der Sensor wird zu einem 50% reduzierten Einkaufspreis von € 20,- (anstatt €40,-) pro Chip für das Prüfteam zur Verfügung gestellt.

Das Prüfteam erklärt, dass die kostenfreie Bereitstellung der Kompressionsstrümpfe und der Tragesensoren-Software und die Preisreduktion für die Sensoren keinerlei Einfluss auf den Ablauf der Studie und die Auswertung der Daten haben wird.

Das Studienteam erklärt weiter, dass die Daten objektiv und unabhängig selbständig ausgewertet werden.

Siehe beigelegte Studienvereinbarung mit beiden Firmen.

2.7 Patienten Information und Einwilligungserklärung

Die Prüfperson muss jedem Teilnehmer das Wesen und den Zweck des klinischen Versuches erklären, darüber hinaus die geplanten Maßnahmen, die voraussichtliche Dauer, den Nutzen und die möglichen Risiken und möglicherweise auftretende Unannehmlichkeiten. Jeder Teilnehmer muss darüber informiert werden, dass die Teilnahme in einem klinischen Versuch freiwillig ist, sie/er zu jeder Zeit die Teilnahme beenden kann und dass die Rücknahme der Einwilligung ihre/seine nachfolgende medizinische Behandlung/Versorgung nicht beeinträchtigen wird.

Der Studienteilnehmer muss darüber informiert werden, dass ihre/seine Krankenakten außer von dem behandelnden Arzt von anderen gemäss Staffliste, dazu berechtigten Personen eingesehen werden können.

Allen Studienteilnehmern wird eine Teilnehmerinformation und eine Einwilligungserklärung ausgehändigt, welche die Studie beschreibt und ausreichend Informationen enthält, damit die Teilnehmer eine aufgeklärte Entscheidung über ihre Studienteilnahme treffen können.

Die formale Einwilligung eines Teilnehmers muss eingeholt werden, bevor der Teilnehmer an irgendeiner Studienmaßnahme teilnimmt. Dazu ist die genehmigte Einwilligungserklärung zu benutzen.

Der Teilnehmer sollte die Information lesen und überdenken, bevor er die Einwilligungserklärung unterschreibt und datiert. Die Einwilligungserklärung muss auch von der Prüfperson oder seinem Stellvertreter unterzeichnet und datiert werden und wird als Teil der Studiendokumentation aufbewahrt.

Den Studienpatienten, die Kompressionsstrümpfe tragen wird ein Sensor implantiert, der die Kompressionsstrumpf-Tragezeit über die Körpertemperatur ermittelt. Die Patienten werden erst nach Beendigung der Kompressionsstrumpftherapie – also bei der 6 Wochen Kontrolle – über den implantierten Sensor informiert. Dabei wird den Studienpatienten weshalb der Sensor implantiert wurde und welchen wissenschaftlichen Nutzen die ermittelten Daten hätten. Diese Studienpatienten erhalten ein Informationsschreiben hierzu und eine Einwilligungserklärung für



die Weiterverwendung der sensorisch ermittelten Tragezeiten. Ohne schriftliche Einwilligung werden die Tragezeiten von den Sensoren gelöscht und nicht weiterverwendet.

2.8 Vertraulichkeit der Teilnehmerdaten

Die Prüfpersonen sind dafür verantwortlich, dass die gesamten studienbezogenen Informationen und die gesammelten Daten gemäss der Datenschutzgesetzgebung streng vertraulich behandelt werden. Jede Weitergabe von Informationen an Personen, die nicht direkt in die Studie eingebunden sind, muss vom Besitzer der Daten genehmigt werden.

Datenerhebung, Weitergabe, Archivierung und Analyse von Personendaten innerhalb der Studie erfolgt strikt nach den gültigen Schweizer Datenschutzbestimmungen. Voraussetzung dafür ist die freiwillige Zustimmung der Versuchsteilnehmer, die vor der Teilnahme am klinischen Versuch durch die Unterzeichnung der Einwilligungserklärung gegeben wird.

Persönliche medizinische Informationen eines Teilnehmers, die im Rahmen der Studie gewonnen werden, sind als vertraulich anzusehen und die Offenlegung an Dritte ist verboten. Die Vertraulichkeit wird darüber hinaus durch die Verwendung von Teilnehmer Identifikationsnummern (ID) gewährleistet, welche den elektronisch gespeicherten Behandlungsdaten zugeordnet sind.

Die im Rahmen dieses klinischen Versuchs erhobenen Daten sind zur Überprüfung oder Inspektion durch Monitore, unabhängige EK und zuständige Behörden einsehbar.

2.9 Vorzeitige Beendigung der Studie

Unter den nachfolgend genannten Bedingungen kann die Sponsor-Prüfperson den klinischen Versuch vorzeitig abbrechen:

- ethische Bedenken
- ungenügender Patientenrekrutierung
- falls die Sicherheit der teilnehmenden Personen zweifelhaft oder gefährdet ist
- Veränderung der akzeptierten klinischen Praxis, worauf ein Fortführen des klinischen Versuchs unklug wäre,
- Erreichen eines positiven oder negativen Resultats zu einem früheren Zeitpunkt als erwartet

2.10 Protokoll Amendments

Wesentliche Amendments sind nur nach Bewilligung durch die kompetente Ethikkommission umzusetzen.

In Notsituationen kann ohne die Bewilligung des Sponsors und der kompetenten Ethikkommission vom Protokoll abgewichen werden, um die Rechte, die Sicherheit und das Wohlbefinden der Teilnehmer zu gewährleisten. Diese Abweichungen sind sobald als möglich zu dokumentieren und dem Sponsor und der kompetenten Ethikkommission zu melden. Alle nicht-wesentlichen Amendments sind der kompetenten Ethikkommission mit dem jährlichen Bericht mitzuteilen.



3 EINLEITUNG

Orthopädische Operationen am Fuss und Sprunggelenk führen postoperativ häufig zu einer vermehrten und verlängerten Schwellung und dadurch zu vermehrten Schmerzen und Einschränkung der Lebensqualität. Sultan et al. konnte bereits an verunfallten Patienten mit Sprunggelenksfrakturen zeigen, dass das Tragen von Kompressionsstrümpfen zu einer verminderten Schwellung, zu einer erhöhten Funktionsfähigkeit im Sprunggelenk und zu einer erhöhten Patientenzufriedenheit führte⁵. Durch unsere Studie möchten wir zeigen, dass die Beobachtung von Sultan et al. auch für Patienten nach Operationen am Vor-, Mittel-, und Rückfuss gelten. Wir erwarten uns für diese Patientenpopulation auch eine Verbesserung des Outcomes.

Zudem soll in dieser Studie erstmalig das Trageverhalten bei Kompressionsstrumpftherapie mittels Tragesensor objektiv festgehalten werden, um damit eine objektive Aussage über die Compliance und das natürliche Trageverhalten bei Kompressionsstrumpftherapie treffen zu können.

3.1 Hintergrund und Rationale

Nach einer Fussoperation kommt es durch die chirurgische Intervention zur vermehrten Ausschüttung von Entzündungsmediatoren im Operationsgebiet, was Schwellung und Schmerzen zur Folge hat. Durch die Schwellung ist der venöse Rückfluss kompromittiert, was wiederum zur Folge hat, dass das Ödem und somit die Entzündungsmediatoren im extrazellulären Raum vermindert über die venösen und lymphatischen Gefässe (Niederdrucksystem) abtransportiert werden können, und dadurch zu vermehrten Fusschmerzen und verschlechterter Fussfunktion führt.

Durch die Kompressionsstrumpftherapie soll das postoperative Ödem, welches erfahrungsgemäss mehrere Wochen bis Monate nach einer Fussoperation bestehen kann, reduziert werden und dadurch eine verbesserte Funktion, verminderte Schmerzen und eine höhere Patientenzufriedenheit bezwecken. Der positive Effekt der postoperativen Kompressionsstrumpftherapie in der Orthopädie/Traumatologie wurde bereits im Vorfeld beschrieben⁵, jedoch wurde bei dieser Studie keine Analyse des Kompressionsstrumpf-Trageverhaltens durchgeführt. Die Untersucher hatten bei dieser Studie das Trageverhalten lediglich mittels Fragebogen festgehalten.

Aus diesem Grund werden wir bei dieser Studie erstmalig das Trageverhalten mit einem Tragesensor, der in den Strumpfbund eingenäht wird, monitorisieren. Die Patienten werden über die Implantation der Sensoren erst nach Ablauf der vereinbarten Tragedauer über die Implantation der Sensoren informiert, um das natürliche Trageverhalten der Patienten nicht zu beeinflussen.

Derartige temperatur-registrierenden Sensoren wurden bei der Analyse des Trageverhaltens von Korsetttherapie bei Skoliose-Patienten mehrmalig eingesetzt¹⁻⁴ und konnten hilfreiche Aufschlüsse des Trageverhaltens liefern.

Eine Darstellung des tatsächlichen Kompressionsstrumpf-Trageverhaltens würde auch anderen Fachbereichen wie zum Beispiel der Angiologie aufschlussreiche Informationen liefern, da zahlreiche Kompressionsstrumpf-Studien den Nutzen der Kompressionsstrumpftherapie zur Vermeidung von tiefen Beinvenenthrombosen oder dem Post-thrombotischen Syndrom hinterfragen, obwohl das Trageverhalten in den bisherigen Studien nur mittels Fragebögen evaluiert wurde⁶. Eine sensorisch gemessene Trageanalyse der Kompressionsstrumpftherapie wurde bislang noch nie durchgeführt⁶⁻⁸.



Sofern die Compliance für die Kompressionsstrumpf Therapie hoch ist, erwarten wir uns von dem postoperativen Einsatz von Kompressionsstrümpfen:

- Weniger Schmerzmitteleinnahme nach Fussoperationen
- Frühzeitige Schmerzfreiheit
- Frühzeitige Arbeitsfähigkeit
- Höhere Patientenzufriedenheit
- Verbesserte frühzeitige Fussfunktion.

3.2 Zu prüfendes Medizinprodukt und Indikation

Medizinproduktbeschreibung:

Kompressionsstrümpfe:

Handelsname der Strümpfe: Mediven®Comfort.

Indikation:

Die Mediven®Comfort Kompressionsstrümpfe entsprechen Kompressionsstrümpfen der Klasse II und können gemäss Hersteller und Konformitätserklärung bei folgenden Indikationen eingesetzt werden:

- Postoperativem Ödem
- Venöse Insuffizienz I-II
- Thromboembolieprophylaxe bei mobile Patienten
- Primäre und sekundäre Varikosis mit leichter oder mittelschwerer Ödemneigung

Die Mediven®Comfort Kompressionsstrümpfe sind mit offener oder geschlossener Fusspitze erhältlich. Bei dieser Studie werden die Kompressionsstrümpfe Mediven®Comfort mit offener Spitze für die Patienten mit Vorfussoperationen verwendet und geschlossene für die Patienten die Mittel- oder Rückfussoperationen haben.

Kompressionsstrumpfherstellung:

Die Strümpfe werden von der Firma Medi GmbH & Co KG, D-95448 Bayreuth, Medicusstrasse 1 und von der Gesundheitslogistikfirma Cosanum AG, Brandstrasse 28, CH-8952 Schlieren für das Prüfteam kostenfrei zur Verfügung gestellt.

Eine EG Konformitätserklärung des Medizinprodukts liegt vom 30.06.2015 vor und liegt den Unterlagen bei.

Forschungshilfsmittel Beschreibung:

Tragesensor:

Handelsname des Tragesensors: Orthotimer®

Der wasserdichte und 9x13x4.5mm grosse Tragesensor misst Temperatur mit einer Genauigkeit von 0.1°C und Zeit (max. 100 Tage). Der Sensor wird in den Bund der



Kompressionsstrümpfe implantiert. Durch das Tragen der Strümpfe wird die Körpertemperatur des Sensors registriert und zeitlich festgehalten. Somit kann die Tragezeit ermittelt werden. Derartige temperatur-registrierenden Sensoren wurden bei der Analyse des Trageverhaltens von Korsetttherapie bei Skoliose-Patienten mehrfach eingesetzt¹⁻⁴.

Der Sensor, das Sensor-Lesegerät und die Sensoren-Software wird von der Firma Rollerwerk, Trogenstrasse 6 DE-72336, Balingen hergestellt. Die Software und das Lesegerät werden für das Prüfteam kostenfrei zur Verfügung gestellt. Eine EG Konformitätserklärung des Orthotimer® liegt vom 30.06.2015 vor und liegt den Unterlagen bei.

3.3 Risiko/Nutzen Analyse

Kompressionsstrumpftherapie:

Unter Berücksichtigung der Ausschlusskriterien werden nur Patienten für die Studie eingeschlossen, bei denen keine Kontraindikation für eine Kompressionsstrumpftherapie besteht. Zudem wird der Kompressionsstrumpf erst nach Abheilung der Wunde und bei reizfreien geschlossenen Hautverhältnissen angepasst werden. Aus diesen zwei Gründen werden für die Studienpatienten keine Risiken durch die Behandlung entstehen. Auf eine Kompressionsstrumpfanpassung unmittelbar am Operationstag wird wegen der möglichen Wundrandnekrose bewusst verzichtet.

Die Kompression, die auf das operierte Bein wirkt kann einengend sein und allenfalls vermehrte Schmerzen auslösen. In diesem Fall soll der Patient die Kompressionsstrumpftherapie beenden und den Kompressionsstrumpf ablegen und Kontakt mit dem Studienteam aufnehmen.

Ethisch mag die Kompressionsstrumpftherapie insbesondere in der warmen Jahreszeit aufwendig und mühsam erscheinen. Unsere Erfahrung zeigt jedoch, dass die operierten Fusspatienten aufgrund der verminderten Schwellung und Schmerzreduktion die Kompressionsstrumpftherapie insbesondere in den ersten postoperativen Wochen, wegen der gewünschten abschwellenden Wirkung gerne durchführen und die Therapie wegen ihrem Nutzen daher ethisch durchaus vertretbar ist.

Trageanalyse mit Sensor:

Es ist bekannt, dass das Trageverhalten von medizinischen Hilfsmitteln dann von der Norm abweicht, wenn der Patient weiss, dass er in seinem Trageverhalten kontrolliert wird¹. Verständlicherweise ist die Compliance dann höher, wenn der Patient weiss, dass er in seinem Trageverhalten kontrolliert wird³.

Da wir möglichst das natürliche Trageverhalten von Kompressionsstrümpfen ermitteln wollen, möchten wir dem Patienten erst nach Beendigung der Tragevereinbarung über den Einsatz eines wärmeregistrierenden Sensoren informieren, um möglichst das natürliche Trageverhalten nicht zu beeinflussen.

Diese Studienpatienten erhalten bei der 6 Wochen Kontrolle ein Informationsschreiben hierzu und eine Einwilligungserklärung für die Weiterverwendung der sensorisch ermittelten Tragzeiten. Ohne schriftliche Einwilligung werden die Tragezeiten von den Sensoren gelöscht und nicht weiterverwendet.



3.4 Studienpopulation

Es werden alle Patienten, die am Fuss oder Sprunggelenk operiert werden für die Studie eingeladen. Eingeschlossen werden alle Patienten, die die Ein- und Ausschlusskriterien erfüllen und das Studieneinwilligungsformular nach Aufklärung und einer Bedenkzeit von mindestens 14 Tagen unterschrieben haben.

Ausschlusskriterien:

- Periphere arterielle Verschlusskrankheit II- III oder IV
- Diabetes mellitus
- Systemisch entzündliche Erkrankungen
- Neoplasien
- Revisionseingriffe
- Rechtsherzinsuffizienz
- Lungenödem
- Offene bzw. chronische Hautläsionen
- Chirurgische Kontraindikationen (Fixateur Extern-, Kirschnerdraht-, geschlossene Gipsanlage)
- Besonders verletzbare Patienten (Minderjährige, urteilsunfähige Teilnehmer oder Teilnehmer, die unter Pflegschaft stehen)
- Minderjährige Patienten

Patienten, die notfallmässig am Fuss oder am Sprunggelenk (typischerweise bzw. häufig: Sprunggelenksfrakturen) werden während des stationären Aufenthaltes nur im Falle der vollen Urteilsfähigkeit zur Studie eingeladen. Das Studieneinwilligungsformular wird während des stationären Aufenthaltes ausgehändigt. Der Patient hat dann bis zur postoperativen 2 Wochen Kontrolle Zeit zu entscheiden, ob er bei der Studie teilnehmen möchte oder nicht.

Falls Patienten Äusserungen oder Verhaltensweisen zeigen, die ein Nicht Willen zur Studienteilnahme signalisieren, so werden diese Patienten nicht zur Studie eingeladen.

Am Studienort ist gewährleistet, dass Fachärzte anwesend sind, die nicht an der Studie beteiligt sind und jederzeit zur Wahrung der Patienteninteressen und Sicherstellung einer angemessenen medizinischen Versorgung hinzugezogen werden können.

4 ZIELSETZUNG DER STUDIE

Wir erwarten, dass das Tragen von Kompressionsstrümpfen für Patienten nach unspezifischen Fussoperationen das Outcome im Vergleich zu einer Kontrollgruppe ohne Kompressionsstrümpfe verbessert und möchten dies mit unserer Studie beweisen, wobei ein weiteres Hauptziel die Trage-Analyse der Kompressionsstrümpfe mit Hilfe des implantierten Sensors ist. Dadurch soll erstmalig eine empirische und objektive Aussage über die Compliance und das natürliche Trageverhalten der Kompressionstrumpftherapie getroffen werden können. Die bisherigen Compliance Analysen in Kompressionsstrumpfstudien beruhen lediglich auf Ermittlungen mittels Fragebögen und lassen keine zuverlässigen Vergleiche zu.

Die Ermittlung des primären und der sekundären Endpunkte in beiden Gruppen erfolgt nach 2, 6 und 12 Wochen.



4.1 Sicherheitsziele

Mit dieser Studie soll die langfristige Sicherheit und Verträglichkeit der postoperativen Kompressionsstrumpftherapie (ab dem Zeitpunkt der gesicherten Wundheilung) in Bezug auf die Häufigkeit der Entwicklung von postoperativen Fuss Schmerzen und Schmerzsyndromen, von Fuss-Funktionseinschränkungen, von Komplikationen (Wundheilungsstörungen, Schmerzsyndrome wie CRPS, Pseudoarthrosen) untersucht werden. Es wird das Auftreten von unerwünschten Ereignissen zwischen den Behandlungsgruppen verglichen.

5 ZIELGRÖSSEN DER STUDIE

5.1 Primäre Zielgrösse:

AOFAS score (American Orthopaedic Foot and Ankle Society)

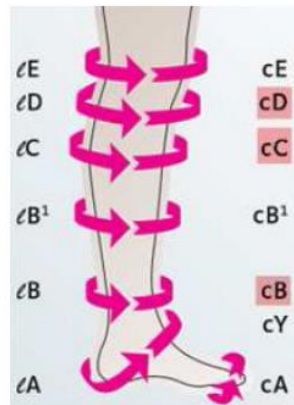
- **Fussfunktion:**
 - Vermutung: Je mehr Schwellung, desto schlechter ist die Fussfunktion. Die Fussfunktion wird mit Hilfe des AOFAS erhoben. Der Fragebogen wird bei der Befragung der Studienpatienten durch das Prüfteam ausgefüllt. Er ist je nach Operationsgebiet für Vorfuss – 1. Strahl, 2-5. Strahl, Mittelfuss und Rückfuss spezifisch. Die Fragen sind dem beigelegten Fragebogen zu entnehmen. Die maximale Punktzahl ist jeweils 100 Punkte, was eine uneingeschränkte Fussfunktion darstellen sollte.

5.2 Sekundäre Ziele

- **Tragezeit der Kompressionsstrümpfe:**

Vermutung: Je länger die Tragezeit ist, desto geringer ist die Schwellung und desto geringer sind die Schmerzen und die Schmerzmitteleinnahme, desto besser werden die Fussfunktion und die Lebensqualität.
Die den Patienten empfohlene Trage-Sollzeit beträgt 10 Stunden pro Tag. Während der Nacht dürfen die Strümpfe nicht getragen werden.

Die Tragezeit wird einerseits subjektiv durch die Befragung bei der 6 Wochen Kontrolle durch das Studienteam erfragt. Der Studienpatient wird gebeten, die Tragezeit in Stunden pro Tag zu beziffern. Des Weiteren wird die Tragezeit durch den implantierten Sensor gemessen. Bei der 6 Wochen Kontrolle wird der Tragesensor aus den Strümpfen explantiert und ausgewertet.
- **Schwellung**
 - Vermutung: Je mehr Schwellung, desto mehr Schmerzen bestehen und desto schlechter ist die Fussfunktion und die Lebensqualität. Abgemessen wird der Umfang in Zentimeter an vorgegebenen Orten (s. Grafik). Die Schwellung hat wie oben beschrieben einen direkten Einfluss auf die Schmerzen.



- **Schmerzmittleinnahme:**

Vermutung: Je geringer die Schwellung, desto geringer wird die Schmerzmittleinnahme sein.
Die Patienten werden bei der 2, 6 und 12 Wochen Kontrolle befragt, wieviel Schmerzmittel sie aktuell einnehmen. Ausserdem erhalten alle Studienpatienten ein Schmerzmitteltagebuch. Ein Exempel ist den Unterlagen beigelegt.

- **Lebensqualität:**

Vermutung: Je mehr Schwellung, desto schlechter ist die Fussfunktion. Die vom Patienten subjektiv empfundene Lebensqualität in Bezug auf das Fussleiden wird mit Hilfe eines Fuss spezifischen Lebensqualitätscores = SF 12v2 ermittelt werden. Die Fragen können aus beigelegtem Score entnommen werden. Die Lebensqualität wird in Punkten ausgedrückt, wobei 100 Punkte den maximalen Wert, und damit die höchst mögliche Lebensqualität darstellen sollen.

- **Komplikationen:**

Vermutung: Je geringer die Schwellung, desto geringer die Komplikationsrate. Insbesondere wird auf die Pseudoarthrose, die Entwicklung von Schmerzsyndromen (CRPS), Re-Operationsraten und Wundheilungsstörungen, Narbenheilung (Entwicklung von Keloidnarben) geachtet.

- **Arbeitsfähigkeit:**

Vermutung: Je geringer die Schwellung, desto früher wird die Arbeitsfähigkeit wiedererlangt. Die Patienten werden bei der 6 und 12 Wochenkontrolle nach der aktuellen ärztlich attestierten Arbeitsfähigkeit befragt.



6 DESIGN UND ABLAUF DER STUDIE

6.1 Generelles Design und Begründung des Design

Studiendesign:

Prospektiv randomisierte kontrollierte Kohortenstudie:

Eine Hälfte der Kohorte (Patienten die am Fuss operiert werden) wird in den jeweiligen Subgruppen (Vor- / Mittelfuss und Rückfussgruppe) zufällig (randomisiert) postoperativ mit Kompressionsstrümpfen oder ohne Kompressionsstrümpfe (kontrolliert) behandelt werden (prospektiv), um die Wirksamkeit der Kompressionsstrumpftherapie nach Fussoperationen evaluieren zu können. Die zweite Hälfte wird nach der Fussoperation ohne Kompressionsstrümpfe therapiert werden und wird dementsprechend als Kontrollgruppe dienen.

Ablauf der Studie/ eCRF:

Sprechstunde/Rekrutierung der Studienpatienten:

Ab dem 01.09.2015 werden alle Patienten, die vom Fuss-Team der Universitätsklinik Balgrist im Rahmen der elektiven oder notfallmässigen Sprechstunde behandelt werden vom Studienteam zu der Studie eingeladen, sofern die Einschlusskriterien erfüllt werden, und die Ausschlusskriterien nicht zutreffen. Die Patienten werden im Rahmen der Sprechstunde über die Studie sowohl durch ein Prüfmitglied, als auch schriftlich durch die Teilnehmerinformation, welche den Unterlagen beiliegt, informiert.

Im Falle einer Zustimmung des Patienten wird die schriftliche Einwilligung, welche auch den Unterlagen beiliegt, erst nach einer Bedenkzeit von mindestens 14 Tagen vom Studienpatienten unterzeichnet. Die Rekrutierung ist beendet, sobald 41 Patienten in jedem Studienarm (Vor-Mittelfuss und Rückfussgruppe) rekrutiert wurden. Insgesamt werden dementsprechend 164 Patienten für die Studie rekrutiert werden.

Voruntersuchung:

Im Rahmen der regulären operativen Voruntersuchung welche etwa 7 Tage vor der Operation stattfindet, werden vom Studienteam erneut die Ein- und Ausschlusskriterien geprüft. Bei der körperlichen Untersuchung, werden explizit die Fusspulse geprüft, auch wenn der Patient eine periphere arterielle Verschlusskrankheit verneint hatte. Im Falle von pathologischen Befunden wird der Patient ausgeschlossen und zudem die weitere angiologische Abklärung in die Wege geleitet.

Die Teilnahme der Studie wird in der elektronischen Krankenakte im Computersystem vermerkt, damit dies für das behandelnde Personal ersichtlich ist.

Eine Ablehnung zur Teilnahme kann jederzeit von Seiten des Patienten ausgesprochen werden.

Anästhesie:

Die Anästhesie wird standardmässig in beiden Gruppen durchgeführt.

Beschreibung: Es wird eine Leitungsanästhesie mittels Installation eines Poplitealkatheters angelegt. Bei Sensibilitätspersistenz wird zusätzlich eine Intubationsnarkose oder eine Larynxmaskennarkose durchgeführt.

Bei Ablehnung des Patienten für eine alleinige Katheter Narkose wird zusätzlich eine Spinalanästhesie oder eine Vollnarkose (Larynxmaske, Intubationsnarkose) durchgeführt.



Operation:

Die Studienpatienten treten standardmässig am Operationstag in der Klinik ein. Sollten Fragen bezüglich der Studie bestehen werden diese geklärt. Es besteht zu jedem Zeitpunkt der Studie ein Rücktrittsrecht.

Beschreibung der Operation: Alle Patienten erhalten mindestens 30min präoperativ eine prophylaktische intravenöse Antibiotika Gabe (1.5g Zinacef). Vor dem Hautschnitt wird das zu operierende Bein mit einer Esmarch-Binde bis auf Kniehöhe eine Blutleere angelegt und eine Blutsperre mit 280mmHg angelegt.

Nach dem die orthopädischen Intervention beendet ist, wird die Blutsperre geöffnet und Blutungen werden mit dem Elektrokauterisator gestillt.

Die subkutane Naht wird mit Maxon 4-0 und die Hautnaht mit Prolene 3-0 standardmässig durchgeführt. Die Haut wird dann mit Ringer Lactat Lösung gereinigt und die Wunde desinfiziert. Es wird ein steriler Wundverband angelegt. Je nach Operation wird der operierte Fuss in einem Therapieschuh, in einer Unterschenkelschiene oder in einem gespaltenen Unterschenkelgips angelegt. Nach Transfer in das Patientenbett wird das operierte Bein in einer Schaumstoffschiene hochgelagert.

Im Rahmen der obligatorischen postoperativen Nachsorge werden die Durchblutung, die Sensibilität und die Motorik stündlich durch das Pflegepersonal und bei der obligatorischen postoperativen Visite durch das Studienteam kontrolliert und festgehalten.

Im Rahmen der Austrittskontrolle wird die Wunde, der Schmerzzustand, Motorik, Sensibilität, Durchblutung kontrolliert.

Die Sensibilität und die Motorik kann während der Wirkung des Poplitealkatheters nicht beurteilt werden. Die Poplitealkatheter werden standardmässig zur Schmerzbehandlung für 24 bis 48 Stunden belassen. Die Patienten erhalten die standardmässige Schmerztherapie (siehe 8.3) Der erste Verbandswechsel wird 24-48 Stunden postoperativ durchgeführt. Bei ambulanten Patienten erfolgt der erste Verbandswechsel beim Hausarzt.

Postoperative Kontrolle (2 Wochen):

Im Rahmen der obligatorischen Fadenentfernung werden der primäre und die sekundären Endpunkte wie oben beschrieben erhoben. Bei reizfreien und geschlossenen Wundverhältnissen wird anhand der gemessenen Fuss- und Unterschenkel-Umfänge der passende konfektionierte Kompressionsstrumpf erstmalig dem Patienten angepasst. Zuvor wird in jeden Bund des Kompressionsstrumpfes ein einheitlicher und anonymisierter Tragesensor durch das Prüfteam eingenäht. Insgesamt erhalten die Studienteilnehmer 1 Paar Kompressionsstrümpfe. Der Patient wird erneut darüber instruiert, dass die minimale Tragezeit mindestens 10 Stunden pro Tag betragen soll. Der Kompressionsstrumpf soll für 4 Wochen, bis zur 6 Wochen Kontrolle getragen werden. Der Kompressionsstrumpf muss am operierten Bein getragen werden, am nicht operierten Bein soll kein Strumpf getragen werden. Falls der Kompressionsstrumpf in der Reinigung ist und nicht verfügbar ist, muss der zweite Strumpf, in dem ebenfalls ein Sensor implantiert ist, getragen werden. Der Studienpatient wird erneut informiert, dass im Falle von Schmerzen oder sonstigen unerwarteten Wirkungen der Kompressionsstrumpf unverzüglich abgelegt werden soll und unmittelbar Kontakt mit dem Prüfteam aufgenommen werden soll.

Postoperative Kontrolle (6 Wochen):

Im Rahmen der obligatorischen 6 Wochen postoperativen Kontrolle werden die primären und sekundären Endpunkte gemäss eCRF erhoben. Der Patient wird über die Wärmesensoren Implantation rückwirkend aufgeklärt und befragt, ob die sensorisch ermittelten Tragezeiten für Studienzwecke weiterverwendet werden dürfen. Es wird eine Patienteninformation dem Patienten ausgehändigt. Die Einwilligung des Patienten zur Weiterverwendung der sensorisch ermittelten Tragezeiten erfolgt mit einem separaten Patienten Einwilligungsfomular. Falls der Patient nicht für die Weiterverwendung der sensorisch ermittelten Tragezeiten einwilligt werden die Tragezeiten vom Sensor gelöscht und nicht weiterverwendet.



Die Sensoren werden aus den Kompressionsstrümpfen explantiert. Die Sensoren werden anhand der erwähnten Software ausgewertet. Die Patienten können nach Explantation des Chips die Kompressionsstrümpfe behalten. Die Strumpf-Tragevereinbarung ist ab diesem Zeitpunkt abgeschlossen.

Postoperative Kontrolle (12 Wochen):

Im Rahmen der obligatorischen 12 Wochen postoperativen Kontrolle werden die primären und sekundären Endpunkte gemäss eCRF erhoben. (Die subjektive und objektive Kompressionsstrumpf - Tragedauer wird nicht mehr erhoben.)

Postoperative Kontrolle (1 Jahr):

Im Rahmen der obligatorischen Jahreskontrolle werden die primären und sekundären Endpunkte gemäss eCRF erhoben. (Die subjektive und objektive Kompressionsstrumpf - Tragedauer wird nicht mehr erhoben.)

Datenauswertung :

Die erhobenen primären und sekundären Endpunkte werden sowohl nach 12 Wochen und nach 1 Jahr ausgewertet werden. Es wird der Zusammenhang zwischen Schwellung in Bezug auf Fussfunktion (AOFAS) analysiert werden.

6.2 Studiendauer und Zeitplanung

Geplanter Start des Screenings und Zeitpunkt des 1. Studienbesuchs des ersten Teilnehmers:

- 01. Oktober 2015

Geplanter Zeitpunkt, an dem der letzte Studienpatient die letzte Untersuchung erhält:

- Ende November 2016
- 1. Datenanalyse: 01. Dezember 2016 bis 31. Dezember 2016
- 2. Datenanalyse: 01. Dezember 2017 bis 31. Dezember 2017

Voraussichtlicher Abschluss der Studie 31. Dezember 2017

6.3 Methoden zur Bias-Minimierung

Die Auswertung der von den Sensoren gemessenen Tragezeit wird durch das Studienteam selbst ausgewertet werden. Die elektronisch ermittelten Tragzeiten sind rückblickend jederzeit einsehbar und nicht abänderbar.

Die AOFAS Fragebögen sowohl für die Fuss-Funktion (AOFAS), Lebensqualität (SF12v2), die Schmerzerfassung (VAS) sind validierte Prüfmethode.

Die Messung der Schwellung ist an unserer Klinik standardisiert und wird bei der Anpassung von Kompressionsstrümpfen täglich an vorgegebenen Orten (s. Graphik oben) abgemessen.



6.3.1 Randomisierung

Siehe 7.3

7 PRÜFPOPULATION

Es werden alle Patienten, die in die fussorthopädischen Sprechstunde und die Notfallsprechstunde der Universitätsklinik Balgrist vorstellig sind und am Fuss oder Sprunggelenk operiert werden für die Studie eingeladen. Die Patientenpopulation werden zum Rekrutierungszeitpunkt grösstenteils ambulante Patienten sein. Patienten die notfallmässig am Fuss-Team der Universitätsklinik Balgrist vorstellig werden und allenfalls notfallmässig stationär eintreten werden ebenfalls zur Studie eingeladen werden. Eingeschlossen werden alle Patienten, die die Ein- und Ausschlusskriterien erfüllen und die Teilnehmerinformation nach Aufklärung und einer Bedenkzeit von mindestens 14 Tagen unterschrieben haben.

Im Schnitt werden zwischen 20-25 Patienten pro Woche vom Fuss-Team der Universitätsklinik Balgrist operiert. In etwa qualifizieren sich 15 Patienten für die Studienteilnahme. Wir gehen von einer Studienteilnahme von etwa 10 Patienten pro Woche aus. Gemäss der Poweranalyse werden für diese Studie pro Studien-Arm 41 Patienten (Vor-/ Mittelfussgruppe, Rückfussgruppe) benötigt. Dementsprechend werden 164 Patienten benötigt. Dementsprechend werden 17 Wochen für die Rekrutierung der Patienten notwendig sein, um die errechnete Patientenzahl zu erreichen. Wenn die Patientenrekrutierung planmässig am 01. Oktober 2015 begonnen wird, dann wird die letzte 12 Wochen Kontrolle des letzten Patienten etwa am 20 Februar 2016 sein, und die letzte Jahreskontrolle des letzten eingeschlossenen Patienten voraussichtlich im November 2017.

Falls im angegebenen Zeitrahmen die errechnete Patientenzahl nicht erreicht werden sollte, wird der Rekrutierungszeitrahmen erweitert, bis die Patientenzahl erreicht wurde.

7.1 Eignungskriterien

7.1.1 Einschlusskriterien

Patientinnen/Patienten, welche alle der folgenden Einschlusskriterien erfüllen, können in den klinischen Versuch eingeschlossen werden.

Einschlusskriterien:

- Unterzeichnete Einwilligungserklärung
- Vorliegende Verletzung, degenerative Pathologie oder Fehlstellungen des Vor-, Mittel-, und Rückfusses
- männliche und weibliche Patienten im Alter von 18 bis 90 Jahren,
- schriftliche Einwilligung des Versuchsteilnehmers nach erfolgter Aufklärung,

7.1.2 Ausschlusskriterien



Falls eines oder mehrere der folgenden Ausschlusskriterien erfüllt ist, kann die Person nicht in den klinischen Versuch eingeschlossen werden.

Versuchsspezifische Ausschlusskriterien:

- Periphere arterielle Verschlusskrankheit II- III oder IV
- Diabetes mellitus
- Fehlende Fusspulse
- Tumorerkrankung
- Revisionseingriff
- Rechtsherzinsuffizienz
- Lungenödem
- Offene/chronische Hautläsionen
- Geplante Anlage eines Fixateur Externe, geschlossener Gips am operierten Fuss oder Kirschner Draht-Implantation

Allgemeine Ausschlusskriterien

- Systemisch entzündliche Erkrankungen
- Tumorerkrankungen
- Kontraindikationen für die Klasse des Medizinprodukts oder der Intervention, welche geprüft wird, z.B. bekannte Überempfindlichkeit oder Allergie gegenüber der Medizinprodukt-Klasse oder das Medizinprodukt
- Medikamente oder Interventionen, die während der Studie oder während bestimmter Studienphasen oder vor Anwendung des Medizinproduktes oder der Intervention nicht erlaubt sind
- Schwangere oder stillende Frauen
- Absicht im Laufe des Versuchs, schwanger zu werden
- Andere, klinisch signifikante Begleiterkrankungen z.B. Niereninsuffizienz, hepatische Dysfunktion, kardiovaskuläre Erkrankung mit eingeschränktem Allgemeinzustand.
- Bekannte oder vermutete Nichteinhaltung des Prüfplans
- Drogen- oder Alkoholmissbrauch
- Personen ohne fixen Wohnsitz
- Patienten die Äusserungen zeigen oder symbolisieren, die den Unwillen gegenüber der Studienteilnahme andeuten
- Unfähigkeit der Patientin/des Patienten den Versuchsvorgang zu folgen, z.B. wegen Sprachproblemen, psychischen Erkrankungen, Demenz etc.,
- Teilnahme an einem anderen klinischen Versuch innerhalb der letzten 30 Tagen vor Einschluss und während des klinischen Versuchs
- Vorgängige Teilnahme am klinischen Versuch
- Einschluss von Prüfperson, ihrer/seiner Familienangehörigen, Angestellten oder anderen abhängigen Personen

7.2 Rekrutierung und Screening

Die Rekrutierung erfolgt durch das Studienteam und die behandelnden Ärzte des Fuss-Teams der Universitätsklinik Balgrist. Im Rahmen der Erstkonsultation oder einer Verlaufskontrolle werden alle Patienten, die den Ein- und Ausschlusskriterien entsprechen eingeladen. Es wird die studienspezifische Teilnehmerinformation vom Studien-Team ausgehändigt. Eine Einwilligung kann lediglich nach einer Bedenkzeit von mindestens 14 Tagen eingeholt werden. Es ist zur Studienteilnahme, eine Abmessung der Fuss- und Unterschenkelumfänge im



Rahmen der Voruntersuchung notwendig. Es sind keine zusätzlichen Laboruntersuchung oder weitere diagnostische Untersuchungen notwendig. Es findet keine Rekrutierung über Werbemittel statt. Die Studienteilnehmer können nach Ablauf der Studie das Paar Kompressionsstrümpfe nach Ablauf der Studie weiterverwenden. Die Sensoren werden in Woche 6 aus den Kompressionsstrümpfen explantiert und bleiben Eigentum der Universitätsklinik Balgrist.

7.3 Zuordnung zu Studiengruppen

Die Randomisierung erfolgt automatisiert über die Randomisierungsfunktion des REDCap® Programms. Sobald ein Studienteilnehmer die Einwilligungserklärung unterschrieben hat, wird durch das Studienteam der Patient im REDCap® Computer-Studiensystem registriert werden, dabei besteht vom REDCap® Programm eine Randomisierungsfunktion, die dem Patient die Gruppennummer zuteilt. Die Gruppe Nummer 0 erhält keine Kompressionsstrümpfe = Kontrollgruppe, die Gruppe 1 erhält am Tag der Fadenentfernung Kompressionsstrümpfe. Die Teilnahme der Studie werden in der elektronischen Krankenakte im Computersystem vermerkt werden, damit dies für das behandelnde Personal ersichtlich ist.

Neben der Randomisierungsnummer 0 bzw. 1 wird der Studienpatient auch eine Studienpatientennummer erhalten.

Die Teilnahme der Studie werden in der elektronischen Krankenakte im Computersystem vermerkt werden, damit dies für das behandelnde Personal ersichtlich ist.

Der Zugang zur Randomisierung im REDCap® System ist nur einer Person möglich (siehe Stafflist).

7.4 Vorzeitiger Studienabbruch eines Teilnehmers

Sollten vermehrte Schmerzen durch das Tragen der Kompressionsstrümpfe von den Studienpatienten bemerkt werden, sollen die Kompressionsstrümpfe abgelegt werden und unverzüglich Kontakt mit dem Studien-Team aufgenommen werden. Es findet dann eine ausserplanmässige Konsultation (telefonisch oder klinisch) statt. Sollten dabei pathologische Befunde erhoben werden, dann wird der Versuch für den Patienten vorübergehend abgebrochen. Je nach Befund und Schweregrad des Befundes muss, dann vom Studienteam zusammen mit dem Studienpatienten die Entscheidung getroffen werden, ob die Studie für den Patienten beendet ist oder ob der Befund mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht mit der Kompressionsstrumpfbehandlung in Zusammenhang steht und der Versuch nach Abklingen des Befundes fortgesetzt werden kann. Ein konkretes Beispiel wäre eine Druckfalte oder eine Druckstelle ohne Hautläsion stellt eine relative Indikation für einen Abbruch der Studie dar, hingegen muss bei einer Druckstelle mit offenen Hautstellen die Studienteilnahme für den Patienten unverzüglich beendet werden.

Faktoren die zu einer sofortigen der Beendigung der Studienteilnahme führen:

- Druckstellen mit Hautläsionen im Operationsgebiet oder distal des Operationsgebietes
- Zunehmende Schmerzentwicklung
- Ossäre Dislokation der Knochenfragmente im operierten Fuss/
- Dyspnoe oder Lungenödem



- Zunehmende Kribbelparästhesien im Operationsgebiet oder distal des Operationsgebietes
- Verschlechterung des Allgemeinzustands

Im Falle eines Ausfalls eines Studienteilnehmers werden die Gründe für den Ausfall festgehalten. Die gesammelten Daten werden bis zum Zeitpunkt des Ausfalls verwertet werden.

8 STUDIENINTERVENTION

8.1.1 Verpackung, Etikettierung und Lieferung (Nach-Lieferung)

Die Kompressionsstrümpfe werden von der Firma Cosanum AG zur Verfügung gestellt. Die Lieferung der Kompressionsstrümpfe erfolgt über den handelsüblichen Versandweg. Die Bestellung der Kompressionsstrümpfe erfolgt online oder telefonisch.

Sobald ein Paar Kompressionsstrümpfe für einen Studienpatienten zur Verfügung steht, wird vom Studien-Team ein Sensor in jeden Strumpf implantieren. Das Implantieren erfolgt in der Werkstatt der Bandagisten der Universitätsklinik Balgrist durch das Studien-Team selbst.

Bei Erhalt der zu prüfenden Medizinprodukte wird eine Bestandsaufnahme durchgeführt, ein Device Receipt Log ausgefüllt und dies von der Person unterzeichnet, welche die Lieferung entgegengenommen hat. Es wird genau überprüft, ob die Sendung alle auf dem Lieferschein gelisteten Posten enthält. Falls die Lieferung schadhafte oder unbrauchbare Medizinprodukte (Prüf- oder Vergleichsprodukt) enthält, wird das in der Studiendokumentation festgehalten.

8.1.2 Lagerungsbedingungen

Die angepassten Kompressionsstrümpfe werden in einem Lager, zu welchem nur das Studien-Team mittels Schlüssel Zugang hat, gelagert. Die Lagerung erfolgt produktgerecht in einem trockenen, abgedunkelten Kellerraum mit Raumtemperatur von 21°C innerhalb der Universitätsklinik Balgrist.

Die Sensoren werden nach Zulieferung im Büro des Studien-Teams (Stockwerk C, Zimmer 10) in einem Schliessfach aufbewahrt werden, zu welchem ebenfalls lediglich das Studien-Team Zutritt hat.

8.1.3 Behandlungs-Compliance:

Die Kontrolle der Behandlungs-Compliance wird einerseits durch den Tragesensor, der in den Bund des Kompressionsstrumpfes implantiert wird, kontrolliert und stellt einen sekundären Endpunkt dieser Studie dar. Im Weiteren werden die Patienten bei der 6 Wochen Kontrolle befragt, wie lange die Kompressionsstrümpfe im Durchschnitt pro Tag getragen wurden.

Sollten Patienten Non-Compliance aufweisen, dann werden der primäre und die sekundären Endpunkte trotzdem ausgewertet. Wie oben beschrieben, ist die Umsetzbarkeit dieser Kompressionsstrumpftherapie – sprich die Compliance – eine wesentliche Frage, die hoffentlich durch diese Studie geklärt werden kann.

8.2 Datenerhebung und Nachfolge-Untersuchungen bei vorzeitigem Studienabbruch

Bei vorzeitigem Studienabbruch und unvorhergesehenen Ereignissen werden die bisher



erhobenen Daten trotzdem in die Studie einbezogen. (Siehe Punkt 9)

8.3 Begleitintervention(en)

Die postoperative Schmerzmedikation wird standartmässig für Patienten nach Fussoperationen an unserer Klinik eingesetzt und wird auch bei den beiden Studiengruppen eingesetzt werden. Die Patienten werden ein Medikamententagebuch führen, in denen sie festhalten, wann sie die Schmerzmedikation um wie viel verringert haben. Die Schmerzmedikation besteht standartmässig und gemäss WHO Schmerzbehandlungsschema aus:

Paracetamol 1g 4xtäglich für die ersten 4 Wochen nach Operation

Metamizol 1g 4xtäglich für die ersten 4 Wochen nach Operation

Diclofenac 75mg 2x täglich für die ersten 2 Wochen nach Operation

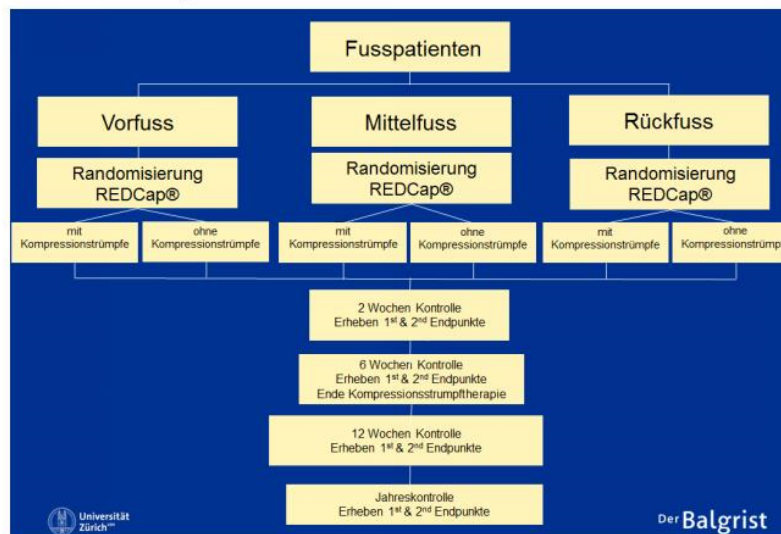
Omeprazol je nach Körpergewicht 20mg oder 40mg 1xtgl solange Diclofenac eingenommen wird.

Nach 4 Wochen nur noch bei Bedarf. Eine Reduktion kann je nach Schmerzschwelle auch früher durch den Patienten durchgeführt werden, muss jedoch im Schmerztagebuch festgehalten werden.

8.4 Rückgabe oder Vernichtung des zu prüfenden Medizinproduktes

Am Ende des klinischen Versuchs wird ein abschließender Abgleich bezüglich Lieferung, Abgabe und Restbestand des Medizinproduktes durchgeführt. Die Kompressionsstrümpfe dürfen die Patienten nach Abschluss der Studie zum privaten Gebrauch weiterverwenden. Die Sensoren bleiben in der Universitätsklinik Balgrist und die darauf befindlichen Daten werden gelöscht.

8.5 Ablaufplan der Studie:



*Primärer Endpunkt = Fussfunktion

Sekundäre Endpunkte = subjektive und objektive Tragezeit, Schwellung, Schmerzmitteleinnahme, Lebensqualität, Komplikationen, Arbeitsfähigkeit)

Bemerkung:

Nach der 6 Wochen Kontrolle werden die subjektive und objektive Kompressionsstrumpf - Tragedauer nicht mehr erhoben.

Des Weiteren siehe Visitenplan Seite 13

8.6 Erfassung der Zielgrössen

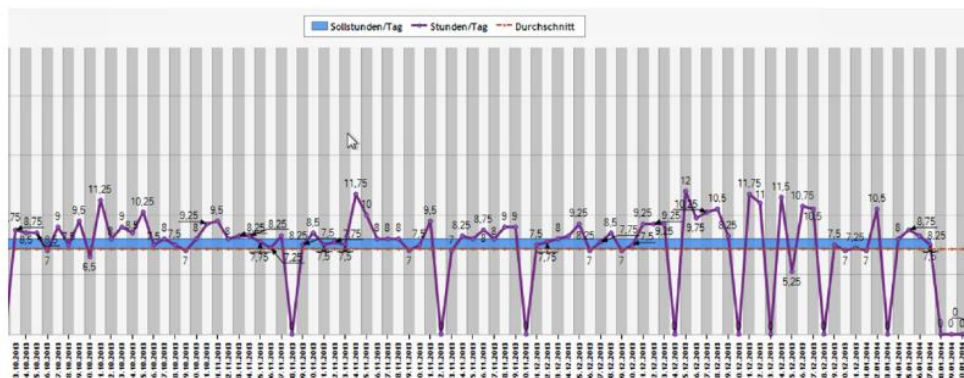
8.6.1 Erfassung der primären Zielgrösse

AOFAS

8.6.2 Erfassung der sekundären Zielgrösse

Objektive Tragezeit:

Die objektive Tragezeit wird durch einen implantierten Sensor gemessen. Die vereinbarte Sollzeit beträgt 10 Stunden pro Tag. Die Tragezeit wird durch das Ablesen der Software vom Sensor gelesen. Hierzu wird die Tragezeit pro Tag grafisch dargestellt. S. Beispiel unten:

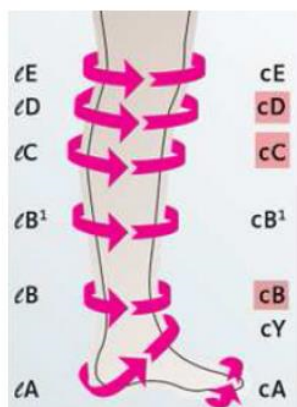


Subjektive Tragezeit:

Die Tragezeit wird subjektiv durch die Befragung bei der 6 Wochen Kontrolle durch das Studienteam erfragt. Der Studienpatient wird gebeten, die Tragezeit in Stunden pro Tag zu beziffern

Schwellung:

Die Fuss und Unterschenkelschwellung werden an exakt definierten Orten am Fuss und am Unterschenkel gemessen und in einer Schwellungsmesskarte bei der 2, 6 und 12 Wochenkontrolle sowie bei der Jahreskontrolle schriftlich festgehalten. Die Umfänge werden in Zentimetern festgehalten. Die Schwellungsmesskarte sind den Unterlagen beiliegend. Die Messpunkte der Schwellung sind von proximal nach distal mit den Buchstaben cD, cC, cB und cA auf unten stehender Grafik vorgegeben:



Schmerzmitteleinnahme:

Die postoperative Schmerzmedikation wird standartmässig für Patienten nach Fussoperationen an unserer Klinik eingesetzt und wird auch bei den beiden Studiengruppen eingesetzt werden. Die Patienten werden ein Medikamententagebuch führen, in denen sie festhalten, wann sie die Schmerzmedikation um wie viel verringert haben. Das Schmerztagebuch ist den Unterlagen beiliegend.

Die Schmerzmedikation besteht standartmässig und verläuft gemäss WHO Schmerzbehandlungsschema so:

Paracetamol 1g 4xtäglich für die ersten 4 Wochen nach Operation



Metamizol 1g 4xtäglich für die ersten 4 Wochen nach Operation
Diclofenac 75mg 2x täglich für die ersten 2 Wochen nach Operation

Komplikationen:

Insbesondere wird auf die Pseudoarthrose Rate, die Entwicklung von Schmerzsyndromen, Re-Operationsraten und Wundheilungsstörungen, Narbenheilung (Entwicklung von Keloid Narben), etc. geachtet.

Arbeitsfähigkeit:

Die Patienten werden bei der 6 und 12 Wochenkontrolle nach der aktuellen ärztlich attestierten Arbeitsfähigkeit befragt.

Erfassung der Sicherheits-Zielgrössen

8.6.3 Unerwünschte Ereignisse

Siehe 9.1

8.7 Studienmassnahmen während der Visiten

VISITE 1 (Sprechstunde/Poliklinik):

Rekrutierung der Patienten in der Sprechstunde: Sobald die Indikation zur einer Fussoperation in der Sprechstunde gestellt wurde und ein OP Termin vereinbart wurde, wird der Prüfarzt kontaktiert. Der Prüfarzt kontrolliert die Ein- und Ausschlusskriterien (Diagnose). Sollte der Patient qualifizieren, wird er über die Studie und aufgeklärt und zur Studie eingeladen. Es wird das Studieninformationsblatt ausgehändigt. Das Ablehnen der Teilnahme kann jederzeit erfolgen, die Studienteilnahme kann der Patient frühestens nach einer zweiwöchigen Bedenkzeit in schriftlicher Form abgeben.

VISITE 2 (Voruntersuchung):

Bei der Operationsvoruntersuchung wird der Patient bezüglich Studienteilnahme befragt. Im Falle der Teilnahme wird die schriftliche Einwilligung zur Studienteilnahme eingeholt, nachdem der Patient erneut über die Studie aufgeklärt wurde. Der Patient erhält dabei eine Studienidentifikationsnummer.

Im Rahmen der Operationsvoruntersuchung werden die Score's gemäss eCRF erhoben

VISITE 3 Fussoperation:

Eintritt/Präoperativ:

Die Studienpatienten treten standardmässig am Operationstag in der Klinik ein und werden randomisiert. Sollten weitere Fragen bezüglich der Studie bestehen werden diese geklärt.

Operationstag:

Die Fussoperation wird vom Operateur durchgeführt.

Postoperativ/Austritt:

Wird gemäss hausinternen Standards ausgeführt.

VISITE 4 (2 Wochen Postoperative Kontrolle):

Im Rahmen der obligatorischen Fadenentfernung werden die Endpunkte gemäss eCRF erhoben. Bei reizfreien und geschlossenen Wundverhältnissen wird anhand der gemessenen Fuss- und Unterschenkel-Umfänge der passende konfektionierte Kompressionsstrumpf



erstmalig angepasst. Zuvor wird in den Bund des Kompressionsstrumpfes ein einheitlicher und anonymisierter Tragesensor durch das Prüfteam eingenäht. Der Patient wird über die Implantation aus Gründen der Compliance Analyse nicht informiert (Ausführliche Hintergrund und Begründung s. 3.3 Risiko&Nutzen Analyse). Der Patient wird erneut darüber instruiert, dass die Tragezeit mindestens 10 Stunden pro Tag beträgt und für die folgenden 4 Wochen bis zur 6 Wochen Kontrolle durchgeführt werden und dass im Falle von Schmerzen oder sonstigen unerwarteten Wirkungen der Kompressionsstrumpf unverzüglich abgelegt werden soll. Kontakt mit dem Prüfteam muss aufgenommen werden.

VISITE 5 (6 Wochen Postoperative Kontrolle):

Im Rahmen der obligatorischen 6 Wochen postoperativen Kontrolle werden die Endpunkte gemäss eCRF erhoben.

Der Patient wird über die implantierten Wärmesensoren in den Strümpfen informiert. Es wird der Sinn und der Nutzen dieser Analyse ausführlich erklärt. Die Sensoren werden aus den Kompressionsstrümpfen explantiert und die Trageanalyse wird mit der erwähnten Sensoren-Software durchgeführt, falls die Patienten die schriftliche Einwilligung unterschrieben haben, in der festgehalten wird, dass die Patienten mit der Weiterverwendung der sensorisch ermittelten Tragezeiten einverstanden sind. Die Patienten können nach Explantation des Chips die Kompressionsstrümpfe behalten. Die Strumpf-Tragevereinbarung ist ab diesem Zeitpunkt abgeschlossen.

VISITE 6: (12 Wochen Postoperative Kontrolle)

Im Rahmen der obligatorischen 12 Wochen postoperativen Kontrolle werden die Endpunkte gemäss eCRF erhoben.

Die ermittelten Endpunkte werden erstmalig ausgewertet und die Ergebnisse werden mit den Vergleichsgruppen miteinander verglichen.

VISITE 7: (1 Jahr Postoperative Kontrolle)

Im Rahmen der obligatorischen Jahreskontrolle werden die Endpunkte gemäss eCRF erhoben. Es findet dann eine erneute Auswertung der Daten statt.

9 SICHERHEIT

Weitere Einzelheiten zu den Sicherheitsmeldungen finden sich in den SOPs des Sponsors.

Während der gesamten Studien werden alle UE und SUEs erfasst, umfassend abgeklärt und vollständig in den Quelldaten und dem Prüfbogen dokumentiert. Die Studiendauer beginnt mit der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung durch den Teilnehmer und endet mit der letzten protokoll-spezifischen Maßnahme, einschließlich der Sicherheits-Nachfolgeuntersuchungen.

Es bestehen keine zu erwartenden unerwünschten Ereignisse oder Wirkungen.

9.1 Definition von (schwerwiegenden) unerwünschten Ereignissen und anderen sicherheitsrelevanten Ereignissen

Unerwünschtes Ereignis (UE)

Jedes unerwünschte medizinischen Ereignisse, unbeabsichtigte Erkrankungen oder Verletzungen oder unerwünschte klinische Diagnosen (einschließlich abnormer Laborergebnisse), egal ob diese in Verbindung mit dem Medizinprodukt stehen oder nicht [ISO 14155: 3.2].



Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE)

Ein unerwünschtes Ereignis, dass:

- zum Tod führt
- zu einer schweren Gesundheitsbeeinträchtigung der Versuchsperson führte, die entweder
 - eine lebensbedrohende Erkrankung oder Schädigung zur Folge hat , oder
 - eine dauernde Beeinträchtigung einer Körperstruktur oder -funktion zur Folge hat, oder
 - die Krankenhausaufnahme oder die Verlängerung eines bestehenden Krankenhausaufenthaltes zur Folge hat, oder
 - einen medizinischen oder chirurgischen Eingriff zur Folge hat, um eine lebensbedrohende Krankheit oder Verletzung oder eine dauernde Beeinträchtigung einer Körperstruktur oder -funktion zu verhindern,
- zur Schädigung eines Fetus, zum Fetal Tod, einer kongenitalen Fehlbildung oder einem Geburtsschaden führte. [ISO 14155: 3.37].

Produktmängel

Unzulänglichkeit eines Medizinproduktes in Bezug auf seine Identität, Qualität, Haltbarkeit, Zuverlässigkeit, Sicherheit oder Leistungsfähigkeit [ISO 14155: 3.15].

Vorkommnis

Jede Funktionsstörung oder Änderung von Produktmerkmalen oder der Gebrauchsfähigkeit eines Medizinproduktes, sowie jede unsachgemässe Kennzeichnung oder Gebrauchsanweisung des Produktes, welches direkt oder indirekt zum Tod oder zu einer schwerwiegenden Beeinträchtigung des Gesundheitszustandes eines Patienten, eines Anwenders oder von Dritten geführt hat oder haben könnte.

Sicherheitsrelevante Ereignisse, die Massnahmen erfordern

Befunde innerhalb der Studie, die möglicherweise die Sicherheit der Studienteilnehmer beeinflussen und die präventive oder korrektive Massnahme erforderlich machen, um die Gesundheit und Sicherheit der Studienteilnehmer zu schützen.

9.2 Dokumentation von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und anderen sicherheitsrelevanten Ereignissen

SUEs zu identifizieren, zu dokumentieren, den Schweregrad zu bestimmen und den Zusammenhang zum Medizinprodukt/zur Prüfintervention zu bestimmen obliegt der Prüfperson, insbesondere der hauptverantwortlichen Prüfperson.

Die Prüfperson befragt den Versuchsteilnehmer bei jeder Visite bezüglich unerwünschter Ereignisse. Das Wohlergehen des Studienteilnehmers wird durch neutrales Fragen („Wie geht es Ihnen?“) bestätigt. Es ist die Verantwortung der Prüfperson, alle im Verlauf der Studie auftretenden SUEs zu dokumentieren.

Alle beobachteten oder spontan gemeldeten SUEs oder schwerwiegende unerwünschte Produktwirkungen unabhängig von der Studiengruppen-Zuteilung und unabhängig vom vermuteten Zusammenhang mit dem Medizinprodukt oder der Prüfintervention werden in der Patientenakte und anschließend im eCRF dokumentiert



Alle SUEs werden von der Prüfperson vollständig im eCRF mit Angaben zum Beginn, der Dauer, der Intensität, der erforderlichen Behandlung, des Ausgangs und der in Bezug auf das Testprodukt oder studienbezogene Massnahmen getroffenen Massnahmen, von der Prüfperson dokumentiert.

Gemäss Art. 38 klin.V Absatz 1 wird die Prüfperson über die Ethikkommission über den Abschluss des klinischen Versuchs innerhalb von 90 Tagen informieren. Als Studienabschluss gilt der Zeitpunkt an dem der letzte Studienpatient die letzte Jahreskontrolle absolviert hat.

Die Prüfperson meldet gemäss Art. 38 klin.V Absatz 2 den Abbruch oder Unterbruch des klinischen Versuchs innerhalb von 15 Tagen und gibt dabei die Gründe für den Abbruch/Unterbruch an.

Gemäss Art. 38 klin.V Absatz 3 wird die Prüfperson innerhalb eines Jahres nach Abschluss oder Abbruch einen Schlussbericht des klinischen Versuchs bei der Ethikkommission einreichen.

Gemäss Art. 43 klin. V Absatz 1 wird die Prüfperson einmal jährlich eine Liste der (schwerwiegenden) unerwünschten Ereignissen und anderen sicherheitsrelevanten Ereignissen vor und erstattet ihr daraus abgeleitet einen Bericht über den Schweregrad, deren Kausalität zur Intervention sowie über die Sicherheit der teilnehmenden Person (Annual Safety Report).

9.3 Beurteilung von (schwerwiegenden) unerwünschten Ereignissen und anderen sicherheitsrelevanten Ereignissen

Die Prüfperson überprüft schnellstmöglich dokumentierte SUEs, ob

- eine begründete Möglichkeit besteht, dass das Medizinprodukt oder eine studienbezogenen Behandlung das SUE verursacht haben, und
- ob die Kriterien für ein zu meldendes SUE/Vorkommnis erfüllt sind.

Der Kausalzusammenhang des SUEs mit dem Medizinprodukt wird von der Prüfperson nach folgenden Definitionen bestimmt:

Kein Zusammenhang	<ul style="list-style-type: none"> • Das Ereignis begann in keinem zeitlichen Zusammenhang mit der Anwendung des Medizinproduktes oder der Studienmassnahme und • Das Ereignis kann eindeutig durch die Grunderkrankung oder andere Einflüsse erklärt werden.
Möglicher Zusammenhang	<ul style="list-style-type: none"> • Das Ereignis begann in keinem zeitlichen Zusammenhang mit der Anwendung des Medizinproduktes oder der Studienmassnahme und • Das Ereignis kann nicht eindeutig durch die Grunderkrankung oder andere Einflüsse erklärt werden.

Bitte beachten:

Produktmängel, die zu einem SUE geführt haben können, hängen immer mit dem Medizinprodukt zusammen.



9.4 Meldung von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und anderen sicherheitsrelevanten Ereignissen

Müssen während der Durchführung eines klinischen Versuchs unverzüglich Sicherheits- und Schutzmassnahmen getroffen werden, so meldet die Prüfperson diese Massnahmen sowie die Umstände, aufgrund derer sie notwendig wurden, der Ethikkommission innerhalb von 2 Tagen

9.5 Nachverfolgen von (schwerwiegenden) unerwünschten Ereignissen und anderen sicherheitsrelevanten Ereignissen

Studienteilnehmer, welche den klinischen Versuch (regulär oder vorzeitig) beenden, wegen

- gemeldetem, andauerndem SUE, oder
- anhaltendem SUE, z.B. nicht normgerechter Laborwerte oder alarmierende Vitalparameter

werden bei einer Nachbeobachtungs-Visite untersucht. Diese Visite erfolgt bis *30 Tage* nach Abschluss der Studienbehandlungsphase. Information aus dieser Nachbeobachtungs-Visite werden auf der entsprechenden UE Seite des eCRF festgehalten. Auf Nachfrage müssen die Quelldaten (z.B. Krankenakten) eingesehen werden können.

Studienteilnehmer, zu denen der Kontakt abgebrochen ist, müssen alle Anstrengungen unternommen und diese dokumentiert werden um den Teilnehmer zur Nachbeobachtungs-Visite zu bewegen. Im Falle von geringfügigen UEs können Telefonate ausreichend sein.

Bis *30 Tage* nach der letzten Anwendung des Medizinprodukts oder der Intervention müssen neue SUEs mit den entsprechenden Formularen gemeldet und ins eCRF eingetragen werden.

Nachbeobachtungs-Visiten können auch nach dem Ermessen der Prüfperson nötig sein, auch wenn der Versuchsteilnehmer bei Versuchsende nicht an einem UE leidet. Die Information solcher Visiten müssen nur in den Quelldaten (z.B. Krankenakte), nicht im eCRF dokumentiert werden.

10 STATISTIK

Dies wird eine Level 1 Studie (RCT)

10.1 Hypothese

Unsere Null-Hypothese behauptet, dass es einen Unterschied zur Alternativhypothese in Bezug auf den primären Endpunkt der Studie gibt.

10.2 Fallzahlplanung

Eine Sample-size Berechnung des Departements für Biostatistik der Universität Zürich mit einem Signifikanzniveau von 5% und einer Power von 80% ergab die nötige Mindestanzahl von 37 Patienten pro Gruppe, um einen klinisch relevanten Unterschied von 10 im AOFAS festzustellen. Diese Anzahl wollen wir um 10% erhöhen, um allfällig abspringende Patienten



auszugleichen. Dementsprechend ergibt sich pro Studien-Arm (Vor-/Mittelfussgruppe und Rückfussgruppe) eine Anzahl von 41 und somit insgesamt 164 Probanden.

10.3 Statistische Kriterien für die Beendigung der Studie

Erreichen von 97% der Fallzahl.

10.4 Geplante Analysen

Geplant ist eine Analyse mittels parametrischer sowie nicht parametrischer Tests nach Bedarf.

10.4.1 Analyse von Datensätze und Studiengruppen

Es wird die Intention-to-treat-Analyse benutzt, um ausfallende Daten zu berücksichtigen.

10.4.2 Primäre und sekundäre Analyse

Die Prüfperson wird die primäre und die sekundäre Analyse wie oben beschreiben durchführen. Eventuell wird zur Hilfe ein Statistiker herbeigezogen.

10.4.3 Zwischenanalyse

Wird nicht benötigt.

10.4.4 Sicherheitsanalyse

Wird nicht benötigt.

10.4.5 Abweichungen vom ursprünglichen Statistikplan

Sind nicht geplant. Falls zusätzliche interessante Daten analysierbar sind, wären zusätzliche statistische Test nützlich.

10.5 Umgang mit fehlenden Daten und Drop-outs

Es wird die Intention-to-treat-Analyse benutzt, da mit ihr auf effizientem Weg über einen Zeitraum gesammelte Daten ausgewertet werden können, und sie erlaubt, Patienten mit fehlenden Daten zu beliebigen Zeitpunkten, in die Analyse zu integrieren.

11 EIGNUNG PRÜFZENTRUM/-ZENTREN

Dr. med. Stephan Wirth ist Teamleiter der Fuss- und Sprunggelenkschirurgie an der Universitätsklinik Balgrist. Er weist die notwendige Qualifikation auf, um als Sponsor und PI der Studie aufzutreten.

Die Universitätsklinik Balgrist bietet die nötige Infrastruktur, um die für die Erhebung der Daten notwendige klinische Untersuchung an den Patienten vorzunehmen und ebenso die zur Auswertung nötigen Computer mit entsprechender Software. Siehe ausserdem **8.1.2**



12 QUALITÄTSSICHERUNG UND KONTROLLE

Die Sponsor-Prüfperson ist verantwortlich für die Implementierung und Unterhaltung eines Qualitätssystems mit schriftlichen SOPs und Working Instructions (WI). Dieses stellt sicher, dass der klinische Versuch und die Prüfdaten nach Protokoll, GCP und nach gültigem Recht behandelt werden.

Monitoring und Audits können während des klinischen Versuchs zur Qualitätssicherung durchgeführt werden.

12.1 Dokumentation und Aufbewahrung der Daten

12.1.1 Prüfbögen

Für jeden Versuchsteilnehmer führen die Prüfpersonen einen eCRF, in welchen alle versuchsrelevanten Daten eines Teilnehmers eingetragen werden. Alle Teilnehmer (Versuchsteilnehmer, die in die Studie eingeschlossen werden, sowie nicht für den klinischen Versuch geeignete Personen oder für den klinischen Versuch geeignete aber nicht aufgenommene Personen) werden in einem Screening Log dokumentiert. Die Prüfperson vermerkt die Teilnahme einer Person auf einem speziellen Enrollment Log (Patientenidentifizierungsliste).

Klinischer Versuch mit elektronischem CRF:

Für das Daten- und Query-Management, Monitoring, Berichte und die Codierung wird eine Internet-basierte, sichere Datenbank REDcap® verwendet, die die Richtlinien der Guten Klinischen Praxis erfüllt und von der Universitätsklinik Balgrist Zürich zur Verfügung gestellt wird. Es liegt in der Verantwortung der Prüfperson, dass alle im Rahmen des klinischen Versuchs erhobenen Daten vollständig und korrekt in die für den klinischen Versuch benutzte Datenbank eingetragen werden. Korrekturen im eCRF dürfen nur von der Prüfperson oder von autorisierten Personen vorgenommen werden. Korrekturen werden so erfasst, dass die alte Eintragung weiterhin abgerufen werden kann. Alle Daten und Korrekturen werden mit Datum, Uhrzeit und der eintragenden Person automatisch protokolliert.

eCRFs müssen auf den aktuellen Stand gehalten werden, um den Stand eines Teilnehmers in jeder Studienphase widerzuspiegeln. Der Name des Versuchsteilnehmers darf im eCRF nicht ersichtlich sein. Es ist eine angemessene Codierung (z.B. Teilnehmer-Nummer) zu benutzen.

Die dokumentierte Krankengeschichte und schriftliche Erklärungen zum Status der teilnehmenden Person während des klinischen Versuchs sind zusammen mit dem eCRF der betreffenden teilnehmenden Person aufzubewahren.

Die Prüfpersonen gewährleisten eine vollständige und korrekte Dokumentation der Teilnehmerdaten im eCRF. Alle Daten, die in den eCRF eingetragen werden, müssen auch in der Patientenakte zu finden sein, entweder als Ausdrucke oder als Notizen der Prüfperson oder von einer anderen, von der Prüfperson delegierten Person.

Alle essentiellen Dokumente des klinischen Versuchs müssen für die Dauer von mindestens 10 Jahren nach Ende oder Abbruch des klinischen Versuchs aufbewahrt werden.

Die Krankenakten und andere Originaldaten müssen über den längst möglichen Zeitraum, den die Universitätsklinik Balgrist gestattet, aufbewahrt werden.



12.1.2 Spezifikation der Quelldaten

Folgende Dokumente werden als Quelldaten betrachtet:

- SUE-Formulare
- Notizen von Pflegepersonal, Versuchskoordinatoren
- Medizinische Aufzeichnungen von anderen Abteilungen oder anderen Spitälern, oder Entlassungsberichte (Befunde, Arztbriefe) oder Korrespondenz mit anderen Abteilungen/Spitälern, falls sich der Versuchsteilnehmer während des Versuchs, oder während der Nachbeobachtungs-Phase dort behandelt wurde

Folgende Information soll mindestens in den Quelldaten enthalten sein:

- Demographische Daten (Alter, Geschlecht)
- Details der Einschluss- und Ausschlusskriterien
- Datier- und unterschriebene Einwilligungsklärungen der Versuchsteilnehmer
- Daten der Visiten
- Details der Krankengeschichte und der körperlichen Untersuchungen
- Die im Prüfplan spezifizierten Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten
- UEs und Begleitmedikation
- Resultate relevanter Untersuchungen
- Labor-Ausdrucke
- Details zur Abgabe und Rückgabe von Medizinprodukten
- Gründe für vorzeitigen Rücktritt
- Randomisierungsnummer

12.1.3 Aufzeichnungen / Archivierung

Alle Daten, welche im eCRF im REDcap erscheinen, sind in der Krankenakte der Teilnehmenden Personen zu finden, entweder als Ausdruck, oder als Notizen des Prüfers, oder einer anderen verantwortlichen, vom Prüfer delegierten Person. Die Krankengeschichte und andere Originaldaten des Prüfungsteilnehmers werden über den längstmöglichen Zeitraum, den die Universitätsklinik Balgrist gestattet, im KIS (Klinik Informationssystem) aufgehoben, aber mindestens 10 Jahre.

12.2 Datenmanagement

Alle Studiendaten werden verschlüsselt in einem automatischen gesicherten online Bearbeitungssystem registriert (REDCap, Harris et al. 2009). Für die Datensammlung ist der Studienleiter verantwortlich. Er erteilt den Personen zwecks Erfüllung ihrer Aufgabe die notwendige Zugriffsberechtigung in Form von Log-in (User) und Passwort. Somit können die Daten nicht durch unbefugte Personen in irgendeiner Weise verändert werden. Im REDCap System werden alle relevanten Bearbeitungsvorgänge benutzerspezifisch dokumentiert, damit die Nachverfolgbarkeit gewährleistet ist. Dies geschieht mittels Registrierungssoftware, die festhält, wer zu welchem Zeitpunkt welche Daten bearbeitet hat. Das REDCap hat einen Datenbankserver, welcher sich in hochmodernen zugangsgesicherten Serverräumen in Rümlang und Altstetten befindet. Die REDCap Datenbank wird täglich mittels Backup gesichert. Alle Transaction Logs zwischen zwei aufeinanderfolgenden Backups werden eine Woche lang



aufbewahrt. Alle Studiendaten in REDCap werden auf unbeschränkte Zeit aufbewahrt, mindestens jedoch für 10 Jahre.

Alle Daten werden nur im Rahmen des Forschungsprojekts in verschlüsselter Form benutzt. Die zuständigen Untersuchenden und/oder Mitglieder der Ethikkommission können die Originaldaten zu Prüf- und Kontrollzwecken einsehen, jedoch unter strikter Einhaltung der Vertraulichkeit.

Die ausgewerteten Daten des Sensors sind einer der Record ID des REDCap zugeordnet.

12.3 Routine Monitoring

Regelmässiges Monitoring während des gesamten klinischen Versuchs unterstützt die Beobachtung des Versuchsfortschritts, gewährleistet höchstmögliche Genauigkeit der Daten und ein frühzeitiges Erkennen möglicher Fehlerquellen. Die Sponsor-Prüfperson ist dafür verantwortlich, ein professionelles, unabhängiges Monitoring zu organisieren.

Alle mit dem klinischen Versuch im Zusammenhang stehenden Originalunterlagen, einschliesslich Patientenakten, Aufzeichnungen sowie Labor und medizinische Testresultate müssen beim Monitoring eingesehen werden können. Der Monitor überprüft eCRFs und Einwilligungserklärungen der Versuchsteilnehmer. Mittels der oben genannten Unterlagen wird die Korrektheit der Daten verifiziert.

12.4 Audits und Inspektionen

Um die Durchführung des klinischen Versuchs gemäss GCP-Richtlinien zu überprüfen, können Audits oder Inspektionen durch die Behörden (Swissmedic, unabhängige EK) durchgeführt werden. Der Auditor/Inspektor erhält Zugang zu allen medizinischen Aufzeichnungen, versuchsrelevanten Dokumenten und Korrespondenz, sowie Einverständniserklärungen der Versuchsteilnehmer.

Die Prüfperson gewährleistet, dass die für das Audit/Inspektion verantwortlichen Personen Zugang zu Krankenakten erhalten und dass alle aufkommenden Fragen beantwortet werden. Alle involvierten Personen behandeln die Daten der Versuchsteilnehmer streng vertraulich.

12.5 Vertraulichkeit und Datenschutz

Siehe Punkt 12.2

Ein direkter Zugang zu den Quelldokumenten des klinischen Versuchs wird im Rahmen des Monitorings, bei Audits und Inspektionen gewährt. Alle Daten werden nur im Rahmen des Forschungsprojekts in verschlüsselter Form benutzt. Die zuständigen Untersuchenden und/oder Mitglieder der Ethikkommission können die Originaldaten zu Prüf- und Kontrollzwecken einsehen, jedoch unter strikter Einhaltung der Vertraulichkeit

Zugang zum Protokoll, zu den erhobenen Daten und zum statistischen Code usw. während und nach Publikation haben Personen, die auf der Stafflist aufgeführt sind.



12.6 Aufbewahrung von biologischem Material und gesundheitsbezogenen Personendaten

Alle gesundheitsbezogenen Personendaten werden im automatisch gesicherten online Bearbeitungssystem REDcap registriert.

Quelldaten werden im REDCap als Identifier gekennzeichnet und werden bei der Analyse entfernt. Quelldaten sind in der Krankengeschichte des Patienten weiterhin ersichtlich.

13 PUBLIKATION

Der Sponsor wird nach der statistischen Analyse jede Anstrengung unternehmen, die Daten dieses klinischen Versuchs in einem medizinischen Journal zu veröffentlichen. Es werden keine statistischen Codes oder Record-IDs der Studienteilnehmer veröffentlicht. Es wird der Schutz des Betriebsgeheimnisses gewährt

14 FINANZIERUNG UND UNTERSTÜTZUNG

Die bei dieser Studie verwendeten Kompressionsstrümpfe werden von der Firma Medi GmbH & Co KG, Medicusstrasse 1, D-95448 Bayreuth hergestellt und von der Gesundheitslogistikfirma Cosanum AG, Brandstrasse 28, CH-8952 Schlieren dem Prüfteam kostenfrei zur Verfügung gestellt.

(Verkaufspreis pro Paar Kompressionsstrümpfe: CHF 82.35,-).

Der Sensor, das Sensor-Lesegerät und die Sensoren-Software (€ 2250,-) werden von der Firma Rollerwerk, Trogenstrasse 6 DE-72336, Balingen hergestellt. Die Software und das Lesegerät werden dem Prüfteam kostenfrei zur Verfügung gestellt. Der Sensor wird zu einem 50% reduzierten Einkaufspreis von € 20,- (anstatt €40,-) pro Chip für das Prüfteam zur Verfügung gestellt.

Weder das Prüf-Team noch die Studienteilnehmer werden finanziell für die Teilnahme an dieser Studie entschädigt.

15 VERSICHERUNG

Während der Teilnahme an der Studie sind die Studienteilnehmenden speziell durch die Versicherungspolice Nr. 14.050.565 der Winterthur Versicherung versichert. Diese Versicherung übernimmt die Kosten der Behandlung aller Schäden, die im Rahmen dieser Studie auftreten könnten. Darüber hinaus liegt die Unfall-/Krankenversicherung (z.B. für die Hin- und Rückreise) in der Verantwortung Studienteilnehmenden.

Damit sind alle Schäden, welche im Zusammenhang mit dem klinischen Versuch stehen, abgedeckt. Versuchsteilnehmer müssen sich genau an die Anweisungen des Versuchspersonals halten, um den Versicherungsschutz nicht zu gefährden. Weiterhin dürfen



sie sich während der klinischen Prüfung nicht ohne *Information* der Prüfperson einer anderen medizinischen Behandlung unterziehen (ausgenommen sind Notfälle). Über eine Notfallbehandlung müssen sie die Prüfperson unverzüglich informieren. Bei Auftreten von gesundheitlichen Problemen oder anderen Schäden während oder nach der Versuchsteilnahme ist die Prüfperson zu informieren.

Im Schadenfall erhalten Vertreter der Versicherung ebenfalls über die Prüfperson Einsicht in die medizinischen Daten, jedoch nur soweit dies zur Erledigung des Schadenfalles notwendig ist.

Eine Kopie des Versicherungszertifikates wird im Prüfzentrumsordner abgelegt.



16 REFERENZEN

1. MILLER DJ, FRANZONE JM, MATSUMOTO H, ET AL. ELECTRONIC MONITORING IMPROVES BRACE-WEARING COMPLIANCE IN PATIENTS WITH ADOLESCENT IDIOPATHIC SCOLIOSIS: A RANDOMIZED CLINICAL TRIAL. SPINE 2012;37:717-21.
2. MORTON A, RIDDLE R, BUCHANAN R, KATZ D, BIRCH J. ACCURACY IN THE PREDICTION AND ESTIMATION OF ADHERENCE TO BRACEWEAR BEFORE AND DURING TREATMENT OF ADOLESCENT IDIOPATHIC SCOLIOSIS. JOURNAL OF PEDIATRIC ORTHOPEDICS 2008;28:336-41.
3. TAKEMITSU M, BOWEN JR, RAHMAN T, GLUTTING JJ, SCOTT CB. COMPLIANCE MONITORING OF BRACE TREATMENT FOR PATIENTS WITH IDIOPATHIC SCOLIOSIS. SPINE 2004;29:2070-4; DISCUSSION 4.
4. VANDAL S, RIVARD CH, BRADET R. MEASURING THE COMPLIANCE BEHAVIOR OF ADOLESCENTS WEARING ORTHOPEDIC BRACES. ISSUES IN COMPREHENSIVE PEDIATRIC NURSING 1999;22:59-73.
5. SULTAN MJ, ZHING T, MORRIS J, KURDY N, MCCOLLUM CN. COMPRESSION STOCKINGS IN THE MANAGEMENT OF FRACTURES OF THE ANKLE: A RANDOMISED CONTROLLED TRIAL. THE BONE & JOINT JOURNAL 2014;96-B:1062-9.
6. KAHN SR, SHAPIRO S, WELLS PS, ET AL. COMPRESSION STOCKINGS TO PREVENT POST-THROMBOTIC SYNDROME: A RANDOMISED PLACEBO-CONTROLLED TRIAL. LANCET 2014;383:880-8.
7. RAJU S, HOLLIS K, NEGLEN P. USE OF COMPRESSION STOCKINGS IN CHRONIC VENOUS DISEASE: PATIENT COMPLIANCE AND EFFICACY. ANNALS OF VASCULAR SURGERY 2007;21:790-5.
8. KAHN SR, SHAPIRO S, GINSBERG JS, INVESTIGATORS SOXT. COMPRESSION STOCKINGS TO PREVENT POST-THROMBOTIC SYNDROME - AUTHORS' REPLY. LANCET 2014;384:130-1.

9. Lebenslauf

Name, Vorname	Miller Daniel
Geschlecht:	männlich
Geburtsdatum:	10.02.1991
Heimatort:	Mauren, Liechtenstein

Ausbildung

1997-2001	Schillerschule Heubach, Deutschland
2001-2002	Primarschule Mauren, Fürstentum Liechtenstein
2002-2009	Liechtensteinisches Gymnasium Vaduz, Maturität
2009-2013	Universität Fribourg, Bachelor der Humanmedizin
2014-2017	Universität Zürich, Master in Humanmedizin

10. Erklärung

Masterarbeit

Ich erkläre ausdrücklich, dass es sich bei der von mir im Rahmen des Studiengangs Humanmedizin eingereichten schriftlichen Arbeit mit dem Titel:

Erstellen des Ethikantrages für eine randomisierte, kontrollierte und prospektive Studie ("Sensor Controlled Compliance Evaluation of Compressive Elastic Stockings Treatment in Patients After Elective Foot and Ankle Surgery") - Projektantrag

um eine von mir selbst und ohne unerlaubte Beihilfe sowie *in eigenen Worten* verfasste Masterarbeit* handelt.

Ich bestätige überdies, dass die Arbeit als Ganzes oder in Teilen weder bereits einmal zur Abgeltung anderer Studienleistungen an der Universität Zürich oder an einer anderen Universität oder Ausbildungseinrichtung eingereicht worden ist.

Verwendung von Quellen

Ich erkläre ausdrücklich, dass ich *sämtliche* in der oben genannten Arbeit enthaltenen Bezüge auf fremde Quellen (einschliesslich Tabellen, Grafiken u. Ä.) als solche kenntlich gemacht habe. Insbesondere bestätige ich, dass ich *ausnahmslos* und nach bestem Wissen sowohl bei wörtlich übernommenen Aussagen (Zitaten) als auch bei in eigenen Worten wiedergegebenen Aussagen anderer Autorinnen oder Autoren (Paraphrasen) die Urheberschaft angegeben habe.

Sanktionen

Ich nehme zur Kenntnis, dass Arbeiten, welche die Grundsätze der Selbstständigkeitserklärung verletzen – insbesondere solche, die Zitate oder Paraphrasen ohne Herkunftsangaben enthalten –, als Plagiat betrachtet werden und die entsprechenden rechtlichen und disziplinarischen Konsequenzen nach sich ziehen können (gemäss §§ 7ff der Disziplinarordnung der Universität Zürich sowie §§ 51ff der Rahmenverordnung für das Studium in den Bachelor- und Master-Studiengängen an der Medizinischen Fakultät der Universität Zürich

Ich bestätige mit meiner Unterschrift die Richtigkeit dieser Angaben.

Datum: 30.01.2017

Name: Miller

Vorname: Daniel

Unterschrift:.....

* Falls die Masterarbeit eine Publikation enthält, bei der ich Erst- oder Koautor/-in bin, wird meine eigene Arbeitsleistung im Begleittext detailliert und strukturiert beschrieben.